

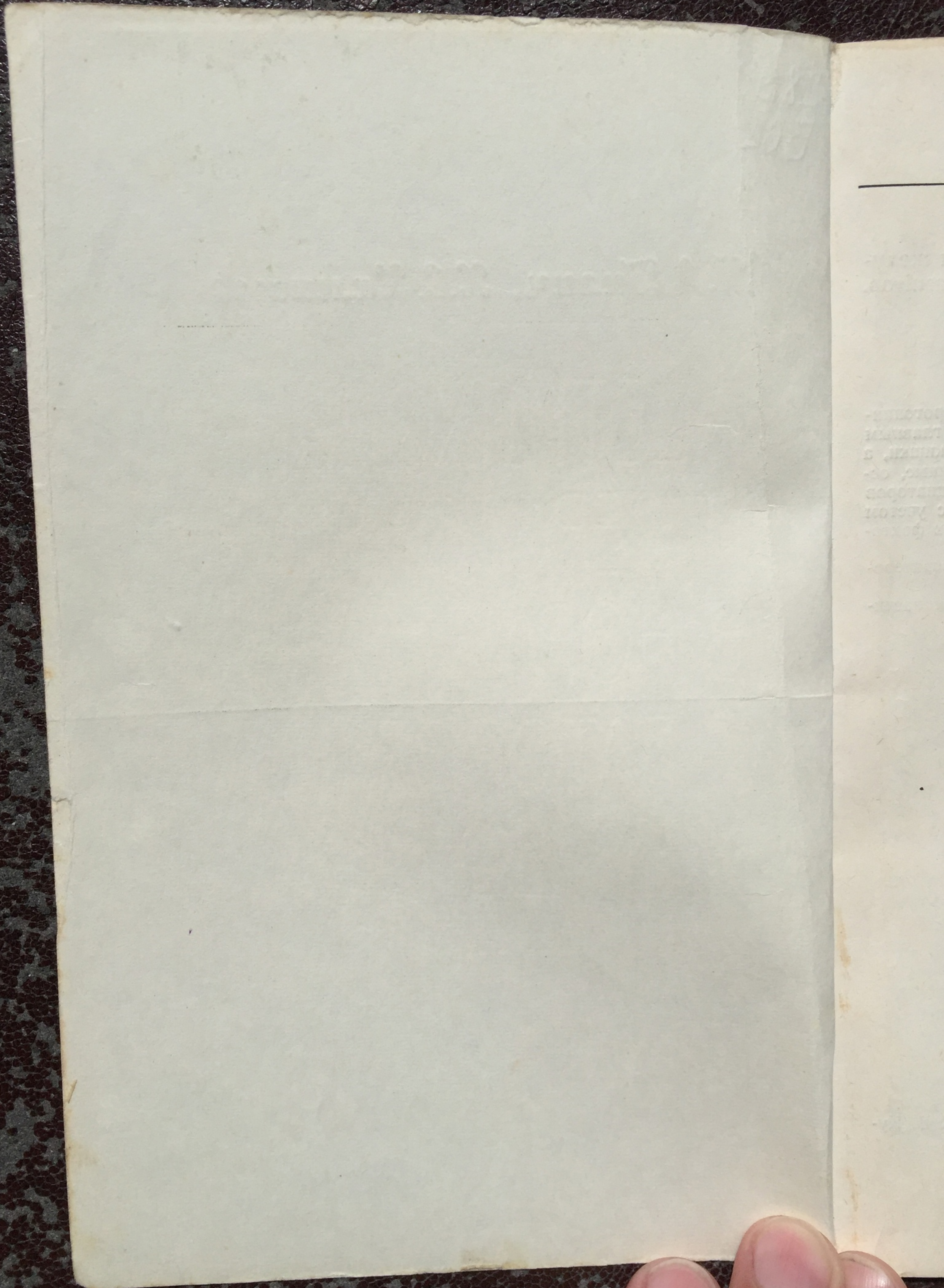
28.9  
Б61

*И. А. Билич, Х. С. Хамитов*

АЦЕТИЛХОЛИН  
И СЕРОТОНИН  
В НОРМЕ

И ПАТОЛОГИИ  
ЖЕЛУДОЧНО-  
КИШЕЧНОГО  
ТРАКТА



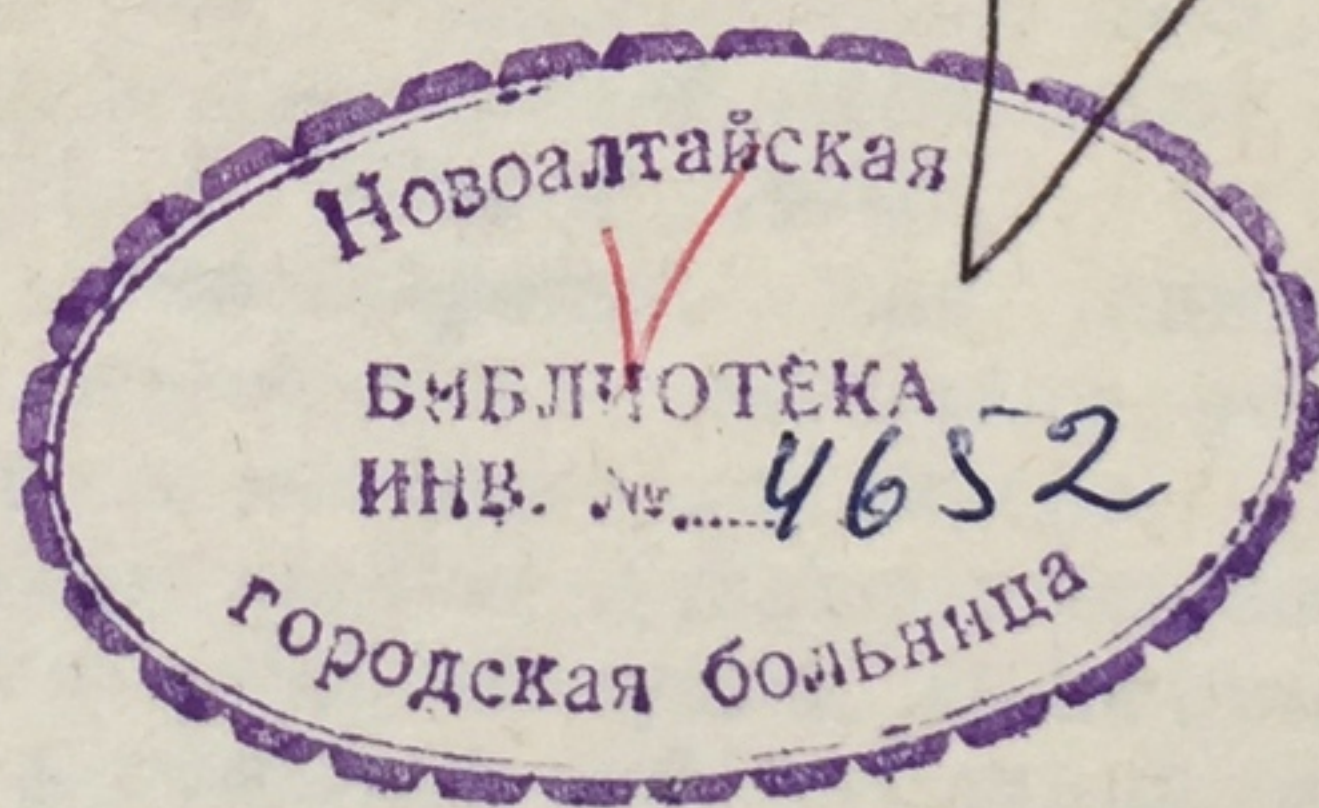




И. А. Билич, Х. С. Хамитов

---

АЦЕТИЛХОЛИН  
И СЕРОТОНИН  
В НОРМЕ  
И ПАТОЛОГИИ  
ЖЕЛУДОЧНО-  
КИШЕЧНОГО  
ТРАКТА



КАЗАНЬ  
ТАТАРСКОЕ КНИЖНОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО  
1977



28.9  
661

УДК 616. 33/34: 612.8.012

Ацетилхолин и серотонин в норме и патологии желудочно-кишечного тракта. И. Л. Билич, Х. С. Хамитов, Казань, Татарское кн. изд-во, 1977.

В монографии освещается роль холинергической и серотонинергической систем при патологии желудка и кишечника, главным образом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также неспецифического язвенного колита. Приводятся данные, основанные на параллельных исследованиях содержания медиаторов и активности ферментов в различных средах организма с учетом индивидуальных особенностей пациентов, влияния отдельных факторов внешней и внутренней среды.

Издание рассчитано на физиологов, клиницистов-гастроэнтерологов, студентов медицинских вузов.

Книга содержит 28 таблиц, 16 рисунков, библиография насчитывает 332 названия.

Обложка художника И. И. СУБАЕВА

Научный редактор профессор В. Ф. БОГОЯВЛЕНСКИЙ

Б  $\frac{50500-037}{M132(03)-77}$  зак — 77

© Казанский государственный медицинский институт им. С. В. Курашова, 1977.

## ВВЕДЕНИЕ

Современная физиология и патология желудочно-кишечного тракта — это не только физиология, но и анатомия, биохимия, реакция на различные факторы внешней и внутренней среды.

Любопытство, любознательность, любование — это не только физиология, но и анатомия, биохимия, реакция на различные факторы внешней и внутренней среды.

Ведущую роль в регуляции функций желудочно-кишечного тракта играют нервные системы. В гипотезе о роли нервной системы в регуляции функций желудочно-кишечного тракта участвуют все участвующие в этом процессе органы и системы.

Деятельность нервной системы в регуляции функций желудочно-кишечного тракта является сложной и многогранной.

Клинические наблюдения показывают, что функции желудочно-кишечного тракта могут быть нарушены при различных заболеваниях, к изменению которых относятся эвакуаторная функция, — перистальтика, ишемия, самым характерным симптомом является нарушение функции желудочно-кишечного тракта.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
Глава 1. Современное представление о химической передаче возбуждения . . . . .	6
Глава 2. Роль ацетилхолина и серотонина в функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта . . . . .	13
Глава 3. Система ацетилхолин — холинэстераза и ее роль в периодической деятельности желудочно-кишечного тракта . . . . .	25
Глава 4. Холинергические свойства крови и слюны при острой экспериментальной язве желудка . . . . .	33
Глава 5. Взаимоотношения между ацетилхолином и его ферментной системой при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки . . . . .	36
Глава 6. Активность холинергической системы при гастритах и раке желудка . . . . .	69
Глава 7. Корректирующее действие медикаментозной терапии на холинергическую реакцию крови . . . . .	72
Глава 8. Серотониновый обмен при патологии желудка . . . . .	88
Глава 9. Состояние серотонинового обмена у больных с пострезекционным синдромом . . . . .	104
Глава 10. Сравнительные данные об активности холинергической системы и серотонина в различных средах организма . . . . .	107
Глава 11. Нейрогуморальная регуляция при патологии кишечника . . . . .	115
Литература . . . . .	129



## ВВЕДЕНИЕ

Современное понимание патогенеза любого патологического процесса может быть раскрыто до конца только с позиции учения о целостности организма. Только при условиях полного учета наступивших местных анатомических изменений в органах и характера общей реакции организма (гомеостаз) в ответ на патологические нарушения можно получить представление о течении заболевания и прогнозировать его исход.

Любой живой организм, в том числе человека, в условиях нормы и патологии с точки зрения кибернетики представляет собой саморегулирующуюся систему (Г. М. Сальникова, 1974), в корреляции которой принимает участие целый ряд механизмов.

Ведущими регуляторными системами являются нейрогуморальная и гормональная, которые находятся в неразрывной связи с центральной нервной системой. В гипоталамусе — части центральной нервной системы — «как в фокусе собираются импульсы нервной системы и переключаются на гормональный путь, а затем уже в виде химических соединений проникают во все участки организма» (Н. А. Юдаев, 1970).

Деятельность органов пищеварения как единой системы обусловлена слаженностью ансамбля регуляторных процессов общего и местного характера.

Клинические и экспериментальные данные показали, что функциональная деятельность желудка, кишечника строго подчинена нервной и гуморальной регуляции, нарушения которой могут, с одной стороны, привести к изменениям химизма желудочного секрета, моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника, а с другой, — путем воздействия на сосуды могут вызвать ишемию стенки органа, нарушения трофики и тем самым понизить ее сопротивляемость агрессивным факторам (пептическому, алиментарному и др.) внутренней и внешней среды.



Помимо центральной нейрогуморальной регуляции, функция органов пищеварения подчиняется также местным механизмам — в частности, энтеринам, или интестинальным гормонам (А. М. Уголев, 1976), про-стогландинам и др. По данным А. М. Уголева, энтерины оказывают не только местное, но и общее действие. Однако ауторегуляторный процесс основных функций желудка и кишечника находится под контролирующим и определяющим влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (А. Т. Саакян, В. Я. Шварц, 1976). Ацетилхолин обуславливает чувствительность обкладочных клеток к различным нервным и гормональным импульсам (М. Б. Тетяева, 1960) и регулирует деятельность G-клеток, продуцирующих гастрин (Grossman).

Влияние биологически активных веществ — адрена-лина, ацетилхолина, гистамина, серотонина и др. — распространяется и на другие функции организма: на общий обмен веществ, сенсibilизацию, от которых в известной степени зависит сопротивляемость органов пищеварения.

При сенсibilизации животных лошадиной сыворот-кой повышается секреция желудочного сока у собак с сохраненной вагусной иннервацией малого желудоч-ка. Обратные результаты получены при парасимпати-ческой денервации. Это может служить аргументом, подтверждающим значение парасимпатической иннер-вации в развитии тканевых аллергических процессов. После анафилактического шока у экспериментальных животных обнаруживается также значительное уве-личение пепсиногена в моче. Эта стимуляция происхо-дит вследствие воздействия биологически активных веществ на клетки слизистой желудка (Р. Groza, 1964, W. Raab и соавт., 1966).

Участие многих регуляторных компонентов в осу-ществлении одной и той же функции различных орга-нов подтверждает, что в условиях патологии чаще всего развитие заболевания («поломка») обусловлено многими патогенетическими звеньями и может иметь генетически обусловленный характер. Это особенно ярко выступает при таких полиэтиологических и слож-ных по патогенезу заболеваниях, как язвенная болезнь



желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит и др.

Настоящая монография посвящена исследованию роли холинергических реакций и серотонина в норме и в развитии ряда патологических процессов в желудочно-кишечном тракте. Опыт, накопленный авторами и другими сотрудниками Казанского медицинского института, дает основание считать, что подробное изучение ацетилхолиновой медиации, серотонинового обмена поможет не только в уточнении диагноза и решении вопроса о характере течения ряда заболеваний, но и в выборе рациональной коррегирующей терапии, в прогнозировании реабилитации здоровья.

■



## Глава 1

### СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ХИМИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ

Синтез последних достижений морфологических, физиологических и биохимических исследований позволил раскрыть тончайший механизм синаптической передачи нервного возбуждения и доказать участие в этих процессах квантового освобождения медиатора. Удобную модель для изучения факторов, определяющих вероятность квантового освобождения медиатора, представляет нервно-мышечное соединение. Моторное нервное окончание содержит некоторый запас квантов ацетилхолина (В. Катц, 1968). Согласно «везикулярной» гипотезе, носителем кванта медиатора является синаптический пузырек (везикула). Процесс освобождения медиатора складывается из отдельных элементарных реакций, каждая из которых представляет собой выход одного кванта.

Исследования синаптических медиаторов ранее проводились главным образом в химико-фармакологическом плане. Открытие в 50-х годах квантового характера выделения медиаторов, а также обнаружение синаптических везикул привело к более широкому использованию морфологического и электрофизиологического методов исследования.

Анализ большого количества данных, представленных в доказательство химической природы передачи нервного возбуждения, не входит в нашу задачу и это не осуществимо на современном этапе развития науки. Все аспекты теории химической передачи по мере накопления научных данных довольно полно представлены в многочисленных обзорах и монографиях, к которым мы и отсылаем наших читателей (В. Minz, 1947, 1955; А. В. Кибяков, 1959, 1964; Дж. Экклс, 1959, 1966; Г. Берн, 1961; Т. М. Турпаев, 1962; А. И. Шаповалов, 1966; Б. Катц, 1968; М. Я. Михельсон и Э. В. Зеймаль, 1970; А. Г. Гинецинский, 1970; Н. М. Шамарина, 1971; П. Г. Костюк, 1972; М. А. Каменская, 1972; Л. Н. Зефирова и Г. М. Рахманкулова, 1975; А. Т. Селиванова и С. Н. Голиков, 1975; В. Б. Прозоровский, Н. В. Саватеев, 1976, и мн. др.).



Электронная микроскопия открыла новый этап в развитии учения о синаптических процессах. Она позволила изучить ультраструктуру синапсов и показала, что синапс состоит из сложноорганизованного комплекса взаимосвязанных органелл, каждая из которых имеет свои особенности ультраструктуры (Дж. Паппас, С. Ваксман, 1973; Н. Н. Боголепов, 1975, и др.).

Структура синаптического участка довольно подробно изучена за последние 15—20 лет с использованием современных цитоморфологических, гистохимических средств, с применением электронной микроскопии (Дж. Экклс, 1966; В. Уиттэйкер, 1967). Современные представления о механизме передачи возбуждения приближаются к молекулярному уровню.

Основными компонентами синапса являются:

— пресинаптический участок, включающий: а) синаптические митохондрии диаметром 0,2 мк; б) специфические образования — синаптические пузырьки (или везикулы) диаметром 200—600 Å, содержащие медиатор; в) пресинаптическую мембрану, достигающую толщины 70 Å. Прямые доказательства содержания медиаторов в синаптических пузырьках пока отсутствуют, тем не менее на это указывает ряд косвенных данных. Обнаружены синаптические пузырьки различной формы. К. Uchizono (1967, 1971) считает, что синаптические окончания с округлыми пузырьками оказывают возбуждающий эффект, а синаптические окончания с овальными пузырьками — тормозной.

— синаптическая щель (диаметр 200 Å), заполненная однородным полисахаридным телом (медиатор и ионы, поступающие через пресинаптическую мембрану при ее возбуждении); ограничивающие ее мембраны соединены внутрисинаптическими нитями (толщина 50 Å; Э. де Робертис, В. Новинский, Ф. Саэс, 1967).

— постсинаптический участок, включающий: а) постсинаптическую (субсинаптическую) мембрану толщиной 60—100 Å, имеющую рецептивный участок для воздействия медиатора; б) тельца Ниссля, примыкающие к постсинаптической мембране.



Основными медиаторами синаптической передачи являются ацетилхолин (АХ), норадреналин (НА), дофамин (ДА), серотонин (СТ), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Возможность существования других медиаторов еще обсуждается в литературе.

Основные требования, предъявляемые к медиаторам, следующие: 1) присутствие в пресинаптическом участке (в нервных окончаниях — синаптосомах) медиатора и синтезирующей его ферментной системы; 2) присутствие в пресинаптической или постсинаптической мембране фермента, разрушающего медиатор; 3) выделение медиатора в синаптическую щель при раздражении нейрона; 4) высокая фармакологическая активность медиатора и его аналогов в отношении соответствующих структур; 5) существование медиаторов в неактивной связанной форме, недоступной разрушению ферментами, например, в синаптических пузырьках.

Таким образом, медиаторы — это физиологически активные вещества, находящиеся в пределах самого нейрона до тех пор, пока они не освободятся вследствие специфического физиологического стимула.

Все медиаторы — амины и их производные — продукты несложных превращений «медиаторных» аминокислот. Так, катехоламины синтезируются из тирозина; СТ — из триптофана; АХ — из серина; ГАМК — из глутаминовой кислоты или аргинина. Возможно, этот факт указывает на эволюционный путь возникновения медиаторов (Р. Н. Глебов, 1970).

Один и тот же медиатор может быть и тормозным, и возбуждающим, как например АХ и СТ. Один и тот же нейрон по-разному реагирует на разные медиаторы и может выделять несколько медиаторов из своих пресинаптических окончаний.

Наиболее древней является ацетилхолин-медиаторная система (Дж. Экклс, 1966).

Схематически процесс синаптической передачи в холинергических процессах может быть представлен следующим образом: 1) приход импульсов по аксону, имеющему небольшое расширение на конце; 2) изменение пресинаптического потенциала и выделение свободного АХ из пресинаптического участка; 3) диффузный перенос АХ по щели; 4) взаимодействие АХ



с холинорецептивной субстанцией на постсинаптической мембране; 5) структурные нарушения постсинаптической мембраны, приводящие к изменению проницаемости для ионов и их току согласно электрохимическому градиенту через постсинаптическую мембрану, 6) деполяризация постсинаптической мембраны, приводящая к возникновению потенциала действия; 7) изменение функционального состояния эффекторной клетки; 8) прекращение воздействия АХ на холинорецептор вследствие его разрушения специфическим ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ), вымывания его из синаптической щели путем диффузии либо вытеснения АХ с постсинаптической мембраны конкурентами типа нуклеотидтрифосфатов.

Выход медиатора из нервных окончаний осуществляется с помощью квантового механизма (В. Katz, S. Thesleff, 1957). АХ выделяется в синаптическую щель из пузырьков, проходящих через пресинаптическую мембрану. Этот выход имеет прерывистый характер и осуществляется в виде квантовых порций. В состоянии покоя одновременно высвобождается  $10^3$  —  $10^4$  молекул АХ. При возбуждении нейронов происходит высвобождение  $10^6$  —  $5 \cdot 10^6$  молекул АХ из нескольких сотен или тысяч синаптических пузырьков. Считается, что один квант АХ представляет собой содержание одного синаптического пузырька.

Существует также представление, что синаптические пузырьки, не разрушаясь, проникают через пресинаптическую мембрану и разрушаются только при взаимодействии с постсинаптической мембраной (Н. Н. Боголепов, 1975). Это представление пока полностью не объяснимо.

Не совсем ясно и то, каким образом потенциал действия, достигнув аксонных терминалей, обуславливает множество синаптических пузырьков выбрасывать свое содержимое через пресинаптическую мембрану. Известно также, восстанавливаются ли после этого синаптические пузырьки и если восстанавливаются, то каким образом.

По существу «квантово-везикулярная» гипотеза настолько привлекательна, что отсутствие некоторых доказательств может рассматриваться как некоторый



кредит для тех, кто в недалеком будущем представит более убедительные ее доказательства (В. Katz, R. Miledi, 1965; Б. Л. Гинсбург, 1973).

В настоящее время хорошо изучен метаболизм самого медиатора ацетилхолина. Как известно, синтез ацетилхолина происходит путем переноса ацетильной группы с ацетилкоэнзима А на холин в присутствии фермента холинацетилазы (D. Nachmansohn, 1959, 1963). До недавнего времени считали, что синтез АХ происходит в цитоплазме нервного окончания, а затем АХ переходит в везикулы. Однако вскоре были получены данные, что синтез АХ происходит и в везикулах (A. Ritchie, A. Goldberg, 1970).

Поскольку в естественных условиях АХ, освобожденный из нервных окончаний, быстро разрушается ферментом АХЭ (R. Davis, G. Koelle, 1967), то поглощения АХ нервными окончаниями не происходит.

Высокая активность АХЭ доказана в синапсосомах (Р. Н. Глебов, 1970, 1974). Она прочно связана со структурными единицами синаптических мембран, поэтому внутри нервных окончаний АХ не разрушается. Синтез АХЭ происходит в теле нейрона, и в синаптическую область АХЭ поступает с током аксоплазмы (В. И. Розенгарт, 1974).

В снабжении нервных окончаний ферментами и другими материалами, необходимыми для синтеза и освобождения АХ, существенную роль играет ток аксоплазмы (Р. Н. Глебов, 1974). Механизм транспорта аксоплазмы не выяснен. Доказано, что важную роль в транспорте играют аппарат Гольджи и система нейротубул (Р. Kasa, 1968). Возможно, именно по нейротубулам происходит быстрое передвижение везикул к нервным окончаниям.

В отсутствие нервных импульсов непрерывно идет синтез АХ, который поддерживается на низком уровне. Р. Fatt, В. Katz (1951, 1952) обнаружили в этих условиях спонтанные постсинаптические потенциалы, названные ими миниатюрными потенциалами. При относительном покое постоянно происходит спонтанный выброс пресинаптической областью квантов АХ, вызывающих подпороговую локальную деполяризацию постсинаптической мембраны. Перерезка нерва приводит к исчезновению миниатюрных потенциалов, одновремен-



но исчезают и синаптические пузырьки. Экспериментальное снижение частоты миниатюрных потенциалов концевой пластинки путем фармакологического на них воздействия также приводит к уменьшению количества везикул, а иногда к полному их исчезновению (M. Longenecker a.a. 1970; A. Clark a.a. 1970).

При возбуждении нерва уровень освобождения АХ возрастает, но общий запас его остается постоянным. Блокирование АХЭ антихолинэстеразными препаратами сопровождается накоплением избыточного ацетилхолина.

Повышение вероятности выхода медиатора, вызываемое нервным импульсом, связывают с деполяризацией пресинаптической мембраны. Освобождение медиатора при деполяризации пресинаптической мембраны возможно только в присутствии ионов Са во внешней среде (B. Katz, R. Miledi, 1965, 1967).

Медиатор, освобожденный пресинаптическим окончанием, диффундирует через синаптическую щель и вступает в реакцию с холинорецептором (ХР) постсинаптической мембраны. В результате этой реакции в постсинаптической мембране возникает постсинаптический потенциал. Интимный механизм реакции между медиатором и ХР до сих пор окончательно не выяснен.

В настоящее время имеется попытка дать биохимическую характеристику холинорецептору. ХР — это мембранный комплекс белковой природы, прочно встроенный в липопротеидную структуру мембран; ХР сосредоточен на небольшой площадке внешней стороны постсинаптической области мембраны и занимает только около 2% всей ее поверхности.

Функциональная активность ХР может регистрироваться по электрофизиологическим характеристикам. Проблема выделения чистого ХР пока не решена. В настоящее время снят вопрос о роли АХЭ в качестве ХР (Т. М. Турпаев, 1961, 1962; B. Csillik, 1967). ХР и АХЭ имеют различную локализацию на постсинаптической мембране. Между двумя молекулами АХЭ расположена молекула рецептора (B. Csillik, 1967).

ХР привлекает внимание многих исследователей (Н. В. Хромов-Борисов, 1976). В 1975 г. в Пущино состоялось второе рабочее совещание по проблеме ХР и структуры его активного центра. Были представлены



оригинальные теоретические и экспериментальные данные для изучения структуры ХР, механизма его возбуждения и десенситизации при действии холиномиметических веществ, а также механизма изменения проницаемости холинорецептивной мембраны. В ближайшее время можно ожидать много новых ценных данных, касающихся по крайней мере химической характеристики молекул ХР.

В последние годы появились новые данные, которые характеризуют синапс как функционально мобильную систему, способную к саморегуляции (Г. И. Полетаев, 1970, 1972, 1974; Е. Е. Никольский, 1974, Д. М. Матюшкин, 1975). Ацетилхолин, кроме постсинаптического действия, обладает также и пресинаптическим влиянием. Холинергический медиатор, выполняя роль модулятора нервно-мышечной передачи, способствует тонкой регуляции функции синапса, в значительной степени обеспечивает высокую надежность функционирования нервно-мышечной передачи.

Имеющиеся на вооружении научной мысли современные данные о химической передаче нервного возбуждения привлекают внимание широкого круга исследователей — физиологов, биохимиков, фармакологов, биофизиков, химиков-синтетиков, а также клиницистов различных специальностей. Об этом свидетельствует большой поток информации как в теоретических, так и в клинических журналах.

В настоящее время нет необходимости доказывать правомерность существования теории химической передачи нервных импульсов и ее применимость в современном понимании патогенеза многих патологических процессов (О. М. Поздняков, 1976). В клинике все достаточно сложно, и поэтому, не питая особых иллюзий на легкое и однозначное решение этой проблемы, систематически и упорно ведутся исследования нейрогуморальных механизмов в организме больного человека на самых различных уровнях — от физико-химического до системного. И хотя все, что известно, еще недостаточно для создания стройной теории — слишком велико количество белых пятен в биохимической мозаике человеческого организма — область познанного неуклонно увеличивается, постепенно приближая нас к более полному познанию.

N. Chuiyo (1953)

на большой

на больше, чем в не  
образован

образование ацетил

Отсюда б...

Отсюда было  
образован

мышц.

мышц.  
К. Гру...

К. Greif, Р. ...

ние нерва со-  
кающей

...сопрово  
...от кин

М В от

М. В. Н. У.

с переку...  
что переку...

перекрестки  
что в к  
бли

блуждаю в крестным  
кот

нуждающихся  
которых  
эфф

Эффект

Эффект, полагаясь на  
как при по

как у с...

у риводит  
соба

СОБЛЮЖАЮЩИМ



## Глава 2

# РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА И СЕРОТОНИНА В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

### АЦЕТИЛХОЛИН

Еще в 20—30-х гг. XX столетия были опубликованы работы, показывающие, что автоматическая деятельность гладких мышц желудочно-кишечного тракта сопровождается синтезом ацетилхолина в стенке кишечника (I. W. Le Neaux, 1919; R. Magnus, 1930). Результаты авторов были подтверждены в ряде следующих работ.

N. Chuiyo (1953) обнаружил, что в растянутой кишечной стенке морской свинки образуется ацетилхолина больше, чем в нерастянутой. Автор установил, что на образование ацетилхолина влияет только растяжение кишки по окружности, но не растяжение в длину. Отсюда было сделано предположение, что местом образования ацетилхолина является циркулярный слой мышц.

K. Greff, P. Holtz (1956) показали, что раздражение нерва сопровождается появлением в крови, оттекающей от кишечника, веществ, обладающих вагусным действием.

В опытах Е. Б. Бабского, А. И. Муликова и М. Н. Харитоновой (1936), поставленных на собаках с перекрестным кровообращением, было установлено, что в крови при раздражении периферического конца блуждающего нерва появляется вагусное вещество, которое, попав в кровь другой собаки, может вызвать эффект, подобный раздражению блуждающих нервов. Это приводит к появлению интенсивной перистальтики как у собаки-донора, так и у собаки-реципиента.



Я. П. Складов и Л. Н. Карпенко (1961), Я. П. Складов и В. С. Кононенко (1962), Э. Н. Бергер (1962) наблюдали появление ацетилхолина в крови воротной вены собаки и снижение активности холинэстеразы при пищевом условном рефлекс. Однако Н. Ф. Баранова и Е. Н. Сперанская (1960) в опыте на собаке с мнимым кормлением определили повышение активности холинэстеразы крови.

По мнению М. Tidball (1959), ацетилхолин является основным фактором, определяющим тонус кишечника. Автор наблюдал реакцию изолированной полоски подвздошной кишки морской свинки под действием различных концентраций ацетилхолина, а также растворов, в которых происходили спонтанные сокращения отрезков двенадцатиперстной или тощей кишок кролика, и установил прямую зависимость между тонусом отрезка тонкой кишки и содержанием ацетилхолина.

При подкожном введении ацетилхолина или введении его в раствор, омывающий петлю кишечника, он действует возбуждающе, усиливая сократительную функцию гладких мышц пищеварительного тракта (М. Dussardier, T. Navarro, 1953). При внутривенном его введении S. Fotino, D. Canteuzino, P. Stoiculescu (1953) наблюдали ослабление перистальтики желудка собаки в течение 40—90 секунд. Этот эффект авторы объяснили падением артериального давления, вызванным ацетилхолином.

Ацетилхолин, как показал D. Duncan (1954), оказывает двухфазное действие на кишечник: сначала возникает усиление моторики кишки, которое затем сменяется кратковременным торможением кишечных сокращений. К такому же выводу приходит и Л. А. Коваль (1961). В условиях хронического эксперимента на собаках автор показал, что ацетилхолин в небольших дозах (1,0—1,5 мг/кг) и карбохолин (0,1 мг/кг) при подкожном введении усиливают все виды сокращения кишечника. В больших же дозах (2,0—5,0 мг/кг) ацетилхолин вызывает двухфазную реакцию — сначала возбуждение моторики, затем ее торможение. Им доказано, что первая (усиливающая) фаза действия ацетилхолина является результатом непосредственного его влияния на кишечник, а вторая (тормозная) фаза — результатом действия ацетилхолина на кишку через центральную



нервную систему. При этом вовлекаются в реакцию надпочечники, усиленно выделяя адреналин.

G. Levy, E. Michel-Ber (1955) на изолированных участках тонкого кишечника крысы и морской свинки изучали механизм возбуждающего действия ацетилхолина, холина и сложных эфиров холина. Авторы обнаружили, что холин и его эфиры действуют двухфазно, вызывая вначале сокращение, затем длительное и сильное расслабление кишечной мускулатуры. Ацетилхолин в этих же условиях вызывал лишь кратковременное сокращение, но в присутствии эзерина или простигмина его эффект также состоял из двух фаз — короткой фазы сокращения и длительной фазы расслабления. Авторы приходят к выводу, что действие испытуемых веществ обуславливается ацетилхолином, осуществляется на уровне преганглионарных волокон и что переносчиком возбуждения является ацетилхолин. Первая фаза действия холина на кишку является парасимпатомиметической, вторая же фаза — адренергической, зависящей от возбуждения постганглионарных адренергических структур.

По данным P. Augeran, L. Dontcheff (1955), ацетилхолин при раздельном его подведении к продольным и кольцевым мышцам изолированной двенадцатиперстной кишки лошади стимулировал и те, и другие мышцы.

G. Huttet, G. Fauson (1960) исследовали влияние симпато- и парасимпатомиметических веществ на моторику желудка и кишечника собак и кроликов. При внутривенной инъекции ацетилхолина сокращения желудка усиливались, однако ритм их оставался без изменений. При раздражении ствола блуждающего нерва и симпатической цепочки хронотропный эффект также отсутствовал. Большие дозы ацетилхолина и адреналина вызывали незначительные изменения частоты сокращений изолированной двенадцатиперстной кишки кролика. На основании этих данных авторы пришли к выводу об отсутствии хронотропного влияния вегетативной нервной системы и ее медиаторов на автоматизм желудочно-кишечного тракта.

Некоторые авторы отрицают идентичность ацетилхолина и вагусного вещества для желудочно-кишечного тракта. Основанием для этого послужил тот факт, что



атропин, парализующий действие ацетилхолина, не устраняет действия раздражения парасимпатических нервов на кишечник. М. Vogt (1949) считает, что переносчиком возбуждения вагусных волокон для кишечника может быть вещество, устойчивое к атропину, названное ею «кишечным веществом». Она предполагает идентичность «кишечного вещества» с субстанцией «Р». Последнее, как известно, стимулирует моторику кишечника, и его действие на кишку не блокируется атропином.

Однако еще в 1934 г. Н. Dale, W. Feldberg доказали, что стимуляция блуждающего нерва, которая сопровождается сильным сокращением желудка, вызывает появление в крови воротной вены вещества, не отличающегося по своим свойствам от ацетилхолина.

Позднее, в 1938 г., Т. Демог высказал мнение, что при возбуждении мускулатуры кишечника выделяется ацетилхолин и еще какое-то вещество, способное стимулировать двигательную активность кишечника. Действуя возбуждающим образом на продольную и циркулярную мышцы, ацетилхолин вызывает усиление сокращений, не изменяя их характера. По его мнению, в вытяжке из тех и других мышц содержится известное количество ацетилхолина, которое определяет возбуждающее действие и, кроме того, имеется еще какой-то фактор X, обладающий способностью специфически определять характер сокращений.

Изучению механизмов участия ацетилхолина в секреторной деятельности желудочных желез посвящены многочисленные исследования (Л. Л. Гречишкин, Т. А. Мельникова, 1976). Доказано, что сок, полученный при возбуждении нервов желудочных желез, обладает холинергической активностью, в то время как при введении гистамина холинергическая активность желудочного сока низкая или даже совсем не обнаруживается (З. В. Довгань, 1951, 1952, 1953).

При пищевом возбуждении желудочной секреции происходит снижение холинэстеразной активности гомогенатов слизистой оболочки желудка и повышение содержания в ней ацетилхолина (Я. П. Складов и И. В. Котульский, 1972).

Согласно теории Б. П. Бабкина (1960), ацетилхолин, выделяющийся при раздражении блуждающего нерва,



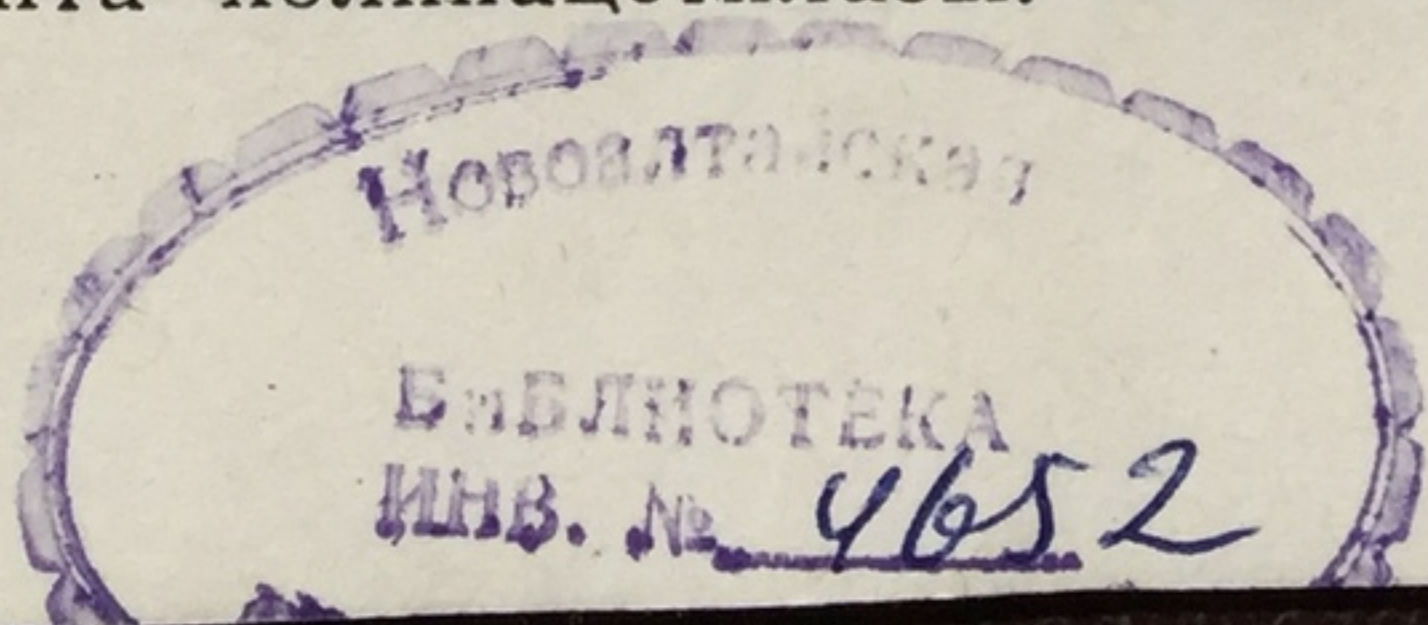
освобождает гистамин, который, действуя непосредственно на обкладочные клетки, вызывает отделение желудочного сока.

В своих экспериментах (Х. С. Хамитов и Е. П. Кулаков, 1974) мы попытались изучить участие ацетилхолина в возбуждении главных и обкладочных клеток слизистой оболочки желудка собак. Для стимуляции секреции использовали раздражители — инсулин и гистамин. В желудочном соке, полученном в ответ на внутривенное введение 0,2 ЕД/кг инсулина, определялись объем часовой порции, показатели кислотовыделения, концентрация и выработка пепсиногена. Сок характеризовался высокой концентрацией (50—150 мг%) и выработкой (50—180 мг/ч) пепсиногена, содержанием ацетилхолина  $3 \cdot 10^{-5} — 3 \cdot 10^{-9}$  г/мл. В желудочном соке после подкожной инъекции 0,0024 мг/кг гистамина дигидрохлорида исследовались объем часового секрета, концентрация и выработка соляной кислоты. В гистаминном соке пепсиноген практически отсутствовал (концентрация 0,5—2 мг%), ацетилхолин определялся лишь в разведении  $3 \cdot 10^{-10} — 3 \cdot 10^{-15}$  г/мл.

Полученные данные позволяют сделать предположение, что значительная разница в содержании ацетилхолина инсулинового и гистаминного сока обусловлена выделением медиатора при возбуждении клеток вагусным стимулятором желудочной секреции — инсулином.

Проведенные нами исследования (Х. С. Хамитов, А. А. Агафонов, С. Г. Вайнштейн, Е. П. Кулаков, 1974; Е. П. Кулаков, 1975) также установили, что интрамуральная желудочная ваготомия вызывает значительное и стойкое уменьшение активности пептического фактора. Параллельно с угнетением секреции и моторики после ваготомии происходит снижение выделения медиатора в желудочный сок. Уровень медиатора в желудочном соке зависит от полноты парасимпатической денервации желудка.

В настоящее время роль ацетилхолина, как указывалось выше, не может рассматриваться изолированно в процессе холинергической медиации. Для проявления холинергических процессов важное значение имеет не только присутствие ацетилхолина, но и активность гидролизующего его фермента холинэстеразы и синтезирующего фермента холинацетилазы.





Физиологическое значение холинэстеразы гладких мышц желудочно-кишечного тракта сводится, во-первых, к гидролизу ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе и тем самым обеспечению нормального проведения импульсов, во-вторых, холинэстераза (в особенности внутриклеточная) играет, видимо, важную роль в механизме тонического напряжения мышц.

Как установил Э. Варга (1959), между активностью внутриклеточной холинэстеразы и физиологической особенностью различных типов мышц существуют определенные взаимоотношения. Увеличение или уменьшение активности внутриклеточной холинэстеразы, по мнению автора, приводит к изменению функциональных свойств мышц.

По гистохимическим данным В. В. Португалова и В. А. Яковлева (1953), активность специфической холинэстеразы обнаруживается во всех слоях мышц тонкого кишечника. Наибольшая активность фермента выявляется в структурах ауэрбаховского и мейснеровского нервных сплетений.

Наличие холинэстеразной активности в нейронах вегетативной нервной системы и гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта доказано D. Leaming, N. Caupa (1961) и D. Triggler (1965). Аналогичные данные в отношении холинэстеразной активности периферических нервных сплетений некоторых органов были получены также Е. К. Плечковой (1963) и Л. И. Корочкиным (1965).

Среди механизмов, регулирующих деятельность мышечных слоев пищеварительного тракта, значительную роль играют адренергические системы (H. Schmidt, 1953). Основанием для такого заключения являются, в частности, данные о наличии катехоламинов в пре- и постсинаптических элементах ауэрбахова сплетения. Наряду с ацетилхолиновыми обнаружено также большое количество адреналовых пузырьков. Выявлены изменения характера спонтанной активности нейронов миэнтерального сплетения при аппликации разных концентраций адреналина и норадреналина (Ю. П. Качалов, А. Д. Ноздрачев, 1972; А. Д. Ноздрачев, 1976).

Раздражение чревных нервов электрическим током у собак показало, что на обменные процессы в желуд-



ке влияет не только симпатическая нервная система, но и холинергические волокна, проходящие в составе чревных нервов (А. Г. Загороднева, Е. Г. Моргун, И. Ф. Олейник, Т. И. Свистун, 1973).

За последние годы появился интерес к структуре и механизмам сокращения самих клеток гладкой мускулатуры (Р. С. Орлов, Х. С. Хамитов, Э. Г. Улумбеков, 1971; Р. С. Орлов, 1967; Н. С. Бакшеев, Р. С. Орлов, 1976). Нейрофизиологи стремятся использовать структурно-функциональные особенности гладкомышечных клеток при объяснении работы нейронов, а клиницисты, работающие в различных областях, ищут ответа на вопросы о природе и механизмах многих патологических процессов в особенностях морфологии и структуры гладкой мышцы.

Структурной единицей гладкой мышцы являются гладкомышечные клетки (ГМК), обычно представленные как вытянутые, веретенообразной формы клетки диаметром 5—20 мк и длиной 20—500 мк. ГМК мышечной оболочки кишечника человека имеют длину в среднем 200 мк при ширине в 6 мк (W. Bloom, D. Fawcett, 1968).

Каждая ГМК является самостоятельной морфологической единицей: цитоплазматическая масса (саркоплазма) ГМК ограничена по поверхности ее плазматической мембраной (клеточной оболочкой), т. е. не наблюдается истинных синцитиев в морфологическом понимании этого термина (Н. М. Шестопалова, 1949; R. Caesar a. a. 1957).

ГМК в мышцах упакованы довольно плотно и образуют группы из тесно прилегающих друг к другу клеток, фактически разделенных только базальными мембранами и пространством между ними. Группы мышечных клеток состоят из различного количества ГМК. Так, в мышечной оболочке толстого кишечника кролика и морской свинки в каждой группе 20—100 ГМК.

Анализ структурных особенностей гладкой мышцы показывает, что ГМК, обладающие всеми клеточными компонентами, имеют по крайней мере две существенные морфологические особенности. Первая — это высокоразвитая система связей между отдельными гладкомышечными клетками, проявляющаяся в форме различных специализированных участков межклеточного кон-



такта: зоны взаимного пиноцитоза, зоны нексусов, зоны десмоз. Вторая — отсутствие ориентированных и специализированных саркотубуляторных внутриклеточных систем, типа Т-системы в волокнах скелетной мышцы, которые являются структурной основой механизма сопряжения возбуждения и сокращения. По-видимому, в системах малого объема, где расстояния для внутриклеточного переноса ионов невелики, мембранный транспорт в виде пассивной диффузии, активных ионных насосов, эндогенного и экзогенного пиноцитоза и, возможно, других, еще не известных систем переноса вполне заменяет специализированные структуры внеклеточной доставки веществ.

На основании изучения иннервации пищеварительного тракта при помощи электронного микроскопа было доказано, что синаптическая передача возбуждения осуществляется медиатором, выделяющимся как в окончаниях, так и в варикозных расширениях аксонов.

Синаптическая передача тормозящих влияний, по-видимому, отличается большой локальностью действия тормозного медиатора. Можно предположить, что субстратом для взаимодействия возбуждающей и тормозящей иннервации являются сами ГМК. Молекулярные механизмы действия возбуждающего и тормозного медиатора — проблема, требующая своего разрешения (Р. С. Орлов, 1973).

За последние годы отмечается значительное увеличение количества работ, посвященных изучению биоэлектрических свойств гладкомышечных структур желудочно-кишечного тракта (М. Папазова, 1970; В. Н. Устинов, В. И. Котельникова, 1970; 1971; П. К. Климов, В. Н. Устинов, 1973; С. Prosser, 1973; П. К. Климов, 1976).

В ряде работ Е. Bülbring (1954—1957) исследовалось влияние ацетилхолина на гладкую мышцу тонкой кишки морской свинки. Было показано, что ацетилхолин вызывает уменьшение мембранного потенциала и увеличение частоты потенциалов действия. Кроме того, отмечалось замедление фазы реполяризации после воздействия ацетилхолина.

G. Burnstock (1958, 1968) показал, что ацетилхолин вызывает деполяризацию мембраны мышечного волокна и увеличивает частоту потенциалов действия. Он



высказал предположение, что ацетилхолин является локальным гормоном, поскольку его начальное действие заключается в увеличении возбудимости и скорости проведения возбуждения.

Адреналин по отношению к гладкой мышце тонкого кишечника морской свинки вызывает противоположный эффект, а именно: повышение мембранного потенциала, уменьшение частоты потенциалов действия и увеличение скорости реполяризации (G. Burnstock, 1958; E. Bülbring, 1967).

Неотъемлемым свойством ГМК является ее автоматическая активность в виде спонтанного ритма. Тесное взаимодействие между сократительным механизмом и мембранным потенциалом, возможность возникновения ритмических электрических потенциалов при одном лишь увеличении длины мышечного волокна позволяет надеяться, что гладкую мышцу своим рецептором растяжения (E. Bülbring, 1954, 1955). Вероятно, эта физиологическая особенность гладкой мышцы имеет значение в регуляции сократительной деятельности органов желудочно-кишечного тракта. Можно думать, например, что саморегуляция перистальтической деятельности кишечника, осуществляемая при участии местной рефлекторной дуги, замыкаемой в ауэрбаховом сплетении, берет начало в самой гладкой мышце, как рецепторе растяжения.

Высокая чувствительность гладкой мышцы к медиаторам нервного возбуждения — ацетилхолину и норадреналину — и способность этих веществ усиливать или подавлять автоматическую активность, влиять на сократительную функцию является доказательством нейрогенного механизма автоматической спонтанной деятельности гладкомышечных структур.

### **СЕРОТОНИН**

Многогранная биологическая роль серотонина в живом организме, его участие в деятельности регуляторных систем — нейрогуморальной, сосудистой и др. — привлекла внимание экспериментаторов и клиницистов к определению его причастности к патогенезу различных патологических отклонений.

Его считают не только нейромедиатором, но и одним из регуляторов внутриклеточного обмена веществ, кро-



вяного давления, фактором роста, гемостатическим, анафилактическим и противолучевым агентом. Отмечено антидиуретическое действие этого амина и его влияние на проницаемость гистогематических барьеров, на биоэнергетические процессы. Нет другого биологически активного вещества со столь разносторонним действием (М. Д. Курский, 1974; Е. В. Науменко, Н. К. Попова, 1975).

Биосинтез и распад СТ в организме в настоящее время хорошо изучен. Подробные сведения по этому вопросу можно найти в монографии Е. А. Громовой (1966), М. Д. Курского и Н. С. Бакшеева (1974). По данным S. Undenfriend и др. (1956, 1957), D. Bogdanski и др. (1958), он представляется следующим образом. Исходным веществом является аминокислота *l*-триптофан пищи. Примерно 1% ее при поступлении в организм превращается в серотонин под влиянием фермента триптофан-5-гидроксилазы печени. При этом триптофан превращается в 5-окситриптофан. На следующем этапе при участии специфической декарбоксилазы (5-окситриптофанекарбоксилазы), содержащей перидоксальфосфат, образуется 5-окситриптамин (серотонин).

Инактивация и распад СТ происходят под воздействием моноаминоксидазы (МАО) с образованием конечного продукта 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК). Она является главным метаболитом серотонина (но не единственным) и выделяется с мочой.

Аналогично другим биологически активным веществам, СТ в свободном виде имеет довольно непродолжительный срок существования в организме. В течение первых же суток после введения животным меченого серотонина в моче удалось обнаружить 50—98% введенной дозы, в кале 3—5%. Более стойкой является форма, связанная с другими веществами. Освобождение серотонина может произойти под влиянием ряда веществ, в том числе алкалоидов растения раувольфия, из которых наиболее активен резерпин.

Основным местом образования СТ является система энтерохромаффинных клеток желудочно-кишечного тракта. Образовавшийся СТ переходит в капилляры, где реабсорбируется тромбоцитами, избегая разрушающего действия МАО.

Имеются данные, что СТ синтезируется в клетках

мозговой ткани (Д. Н. Bogdanski и др.).  
тенденция к  
тативной нервной сис  
dum, M. Vogt (1958)  
ным действием на ф  
ческих синапсов.

По современным  
ской передачи нервн  
ских структурах вкл  
медиатора с рецепт  
мембран, чем обусла  
мещение ионов, в ча  
дальнейшие изменен  
клетки.

Г. И. Полетаев  
ной техники установи  
вызывает значитель  
амплитуды потенциа  
мышечного аппарата  
в большинстве случ  
рации потенциала д  
этом может влиять  
увеличивать чувств  
антихолинэстеразные  
постсинаптические  
число квантов Аз

подтверждения в о  
возможных объясне  
занные структуры  
пресинаптические н  
Конкретный мех  
скую передачу пока  
Не нашло подтверж  
но роли СТ как то  
Большинство СТ ав  
что действие СТ  
Д. Е. Альперн (196  
быть охарактеризов  
ский модификатор  
ные нейроны» и ч  
лином, холинэста  
с другой, мо



мозговой ткани (I. H. Gaddum, I. H. Giarman, 1956; D. Bogdanski и др., 1958), причем отмечается определенная тенденция к сосредоточению его в ядрах вегетативной нервной системы. Согласно данным I. H. Gaddum, M. Vogt (1956), серотонин обладает избирательным действием на функцию центральных парасимпатических синапсов.

По современным представлениям, процесс синаптической передачи нервных импульсов в серотонинергических структурах включает взаимодействие серотонина-медиатора с рецептивным участком постсинаптических мембран, чем обуславливается трансмембранное перемещение ионов, в частности  $\text{Ca}^{2+}$ , и связанные с ним дальнейшие изменения в обмене веществ иннервируемой клетки.

Г. И. Полетаев (1969) с помощью микроэлектродной техники установил, что СТ в концентрации  $10^{-5}$  г/мл вызывает значительное (в 1,5—1,7 раза) повышение амплитуды потенциалов концевой пластинки нервно-мышечного аппарата лягушки, которая достигала в большинстве случаев критического уровня для генерации потенциала действия. Допускают, что СТ при этом может влиять на постсинаптическую мембрану и увеличивать чувствительность ХР к АХ, оказывать антихолинэстеразный эффект и воздействовать на постсинаптические нервные окончания, увеличивая число квантов АХ. Это предположение не нашло подтверждения в опытах Г. И. Полетаева (1969). Из возможных объяснений механизма действия СТ на указанные структуры остается только влияние его на пресинаптические нервные терминали.

Конкретный механизм действия СТ на синаптическую передачу пока остается до конца не раскрытым. Не нашло подтверждения и предположение относительно роли СТ как тормозного синаптического агента.

Большинство авторов в настоящее время считают, что действие СТ является опосредствованным. Так, Д. Е. Альперн (1963) пишет, что «серотонин может быть охарактеризован как своеобразный физиологический модификатор действия ацетилхолина на центральные нейроны» и что «взаимодействие между ацетилхолином, холинэстеразой, с одной стороны, и серотонином, с другой, может рассматриваться как одно из проявле-



ний нейрогуморальной саморегуляции, определяющей чувствительность синапсов к действию ацетилхолина». В литературе имеются данные о

В литературе появились данные о взаимодействии влияния серотонина с влиянием ацетилхолина или гистамина на желудочно-кишечный тракт. D. Woolley, N. Campbell (1962) доказывают, что воздействие серотонина на желудочно-кишечный тракт специфично и не связано с влиянием ацетилхолина или гистамина. Однако имеются указания и о том, что антихолинэстеразные вещества повышают действие серотонина, стимулирующего высвобождение ацетилхолина и повышающего чувствительность кишечника к последнему (G. Brownler, E. Johson, 1965).

К. Ulrich (1965) показал, что СТ стимулирует перистальтику кишечника в условиях полной денервации. Перистальтику тормозит ваготомия. Одноразовое введение небольших доз серотонина в вену в просвет кишечника сопровождается бурным развитием перистальтики, длительное же введение больших доз — затормаживает ее. Все это свидетельствует о том, что уровень концентрации СТ в области чувствительных нервных окончаний — рецепторов определяет возбуждающее или тормозящее действие его на желудочно-кишечный тракт.

В условиях сохранения парасимпатической иннервации серотонин угнетает секрецию желудка (J. Thompson, 1964). Денервация приводит к исчезновению этого эффекта, что, очевидно, может служить доказательством его влияния на секреторную функцию желудка через интрамуральные парасимпатические ганглии (S. Garattini, L. Valzelli, 1965).

Анализ литературных данных позволяет сделать заключение, что СТ принимает, очевидно, участие в обеспечении физиологического механизма перистальтики желудочно-кишечного тракта. Характер действия СТ на моторную и секреторную функции желудка неодинаков.

При внутривенном его введении наблюдается торможение моторики (Л. И. Геллер и Э. А. Светачева, 1967), а в других случаях он отчетливо стимулирует секрецию желудочного сока, в результате чего увеличивается содержание пепсина в желудочном соке (Л. Л. Гречишкин, 1967, 1970). Поэтому нарушение синтеза и превращения СТ могут привести к развитию ряда патологических состояний желудочно-кишечного тракта.

## Глава 3

Глава 3  
СИСТЕМА АЦЕТИЛХО  
И ЕЕ РОЛЬ В ПЕРИО  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧ

Наличие периодического моторного аппарата и животных свидетелей в этом характере этого изучения ПД посвящено феномен во многих поэтому понятен инт

Длительное время воевало мнение, что д кишечного тракта пр пищи, в то время ка эти движения отсутс венных исследовате опровергнуто.

Первое

Периодическая литература, установленная в 1912; С. В. Тетельбаум, 1923; А. Г. Филимонов, Б. Д. В. Филлимонов, А. В. Чесский, 1936; А. В. Че- отличается тем, что периоды работы не обнаружены во всех трактах от пищеварения отдельных желудочно-кишечных отделах характеризуются опре-



### Глава 3

## СИСТЕМА АЦЕТИЛХОЛИН—ХОЛИНЭСТЕРАЗА И ЕЕ РОЛЬ В ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Наличие периодической деятельности (ПД) пищеварительного аппарата натошак с характерными для нее моторными и секреторными компонентами у людей и животных свидетельствует о важном общебиологическом характере этого явления. Несмотря на то, что изучению ПД посвящено довольно много работ, этот феномен во многих отношениях остается неясным, поэтому понятен интерес к этому загадочному явлению.

Длительное время, вплоть до конца XIX в., существовало мнение, что двигательная активность желудочно-кишечного тракта проявляется только при поступлении пищи, в то время как при пустом желудке и кишечнике эти движения отсутствуют. Однако работами отечественных исследователей такое мнение было полностью опровергнуто.

Периодическая деятельность желудочно-кишечного тракта, установленная у людей (W. Cannon, A. Washburn, 1912; С. В. Аничков, 1914; В. В. Гербст, 1923; А. Г. Тетельбаум, 1926; Э. Х. Гольштейн, 1927; Д. В. Филимонов, Б. Х. Чирейкин, 1929; Н. И. Лепорский, 1936; А. В. Черкасов, 1936; И. Т. Курцин, 1952), отличается тем, что у человека периоды покоя короче, а периоды работы несколько длиннее, чем у животных.

Периоды двигательной активности вне пищеварения обнаружены во всех отделах желудочно-кишечного тракта от пищевода до толстой кишки. Однако соотношения отдельных сокращений и их групп в различных отделах желудочно-кишечного тракта во время работы характеризуются определенными закономерностями.



В настоящее время накоплен огромный материал, посвященный изучению механизмов возникновения «голодной» периодической деятельности пищеварительного аппарата. Существует много различных высказываний и предположений о генезе периодичности в работе пищеварительного тракта.

Было высказано и обосновано предположение о существовании центра, ведающего периодической деятельностью (В. Н. Болдырев, 1929; А. И. Мордовцев, 1959; К. В. Судаков, 1960 и др.).

Н. Н. Лебедев (1967) считает, что в происхождении ПД пищеварительного аппарата основную роль играет автоматический механизм, объединенный структурно интрамуральным нервным аппаратом и периферическими вегетативными ганглиями пищеварительного тракта, который находится под регулирующим влиянием центральной нервной системы и вегетативно-эндокринных факторов.

В механизме возникновения ПД пищеварительного аппарата П. К. Анохин и К. В. Судаков (1971) придают большое значение функциональному состоянию ядер блуждающих нервов. Авторы рассматривают периодические нарастания активности ядра блуждающего нерва у голодных животных как функциональную основу голодной ПД желудочно-кишечного тракта.

Экспериментальные данные об активном состоянии парасимпатического отдела нервной системы в фазе сокращения желудка были получены при изучении крови на содержание в ней ацетилхолина и активности холинэстеразы (С. А. Щербаков, Н. В. Пучков, В. Р. Дмитриев, 1928; В. Г. Прокопенко, 1942; Н. Ф. Баранова, 1954; Н. Ф. Баранова, Е. Н. Сперанская, 1960).

Другая группа исследований была направлена на изучение роли симпатического отдела нервной системы. Многочисленные работы свидетельствуют о том, что наиболее типичными изменениями периодической деятельности после прекращения поступления импульсов по симпатическим нервам являются удлинение периодов работы и укорочение периодов покоя, вплоть до появления непрерывных сокращений (Думин Н. Я., 1951; В. А. Берестов, 1956; Е. М. Матросова, 1964).

На основании изучения многочисленных литератур-

ных данных  
ческой дея  
ществляет  
гуморальн  
изучали  
в механиз  
ности пище  
лаев, Х. С.  
лаев, 1973  
В литер  
тилхолина  
кающей от  
ки, не исс  
самой киш  
ской опред  
содержание  
периодичес  
и у собак с  
Е. Н. Спера  
Результат  
вают, что в  
но-кишечно

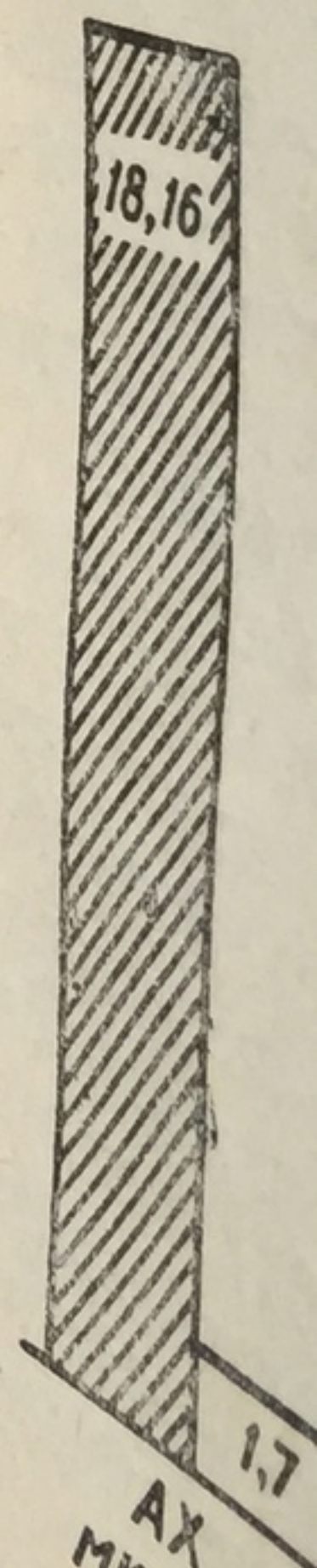


Рис. 1. Содержа  
тилхолинэстераз  
время  
лев



ных данных можно заключить, что регуляция периодической деятельности пищеварительного аппарата осуществляется в основном нервной системой с участием гуморальных факторов. Мы в своих исследованиях изучали роль системы ацетилхолин — холинэстераза в механизме возникновения периодической деятельности пищеварительного аппарата собак (Г. Г. Асадулаев, Х. С. Хамитов, 1971; Х. С. Хамитов, Г. Г. Асадулаев, 1973).

В литературе отсутствуют данные о содержании ацетилхолина и активности холинэстеразы в крови, оттекающей от кишечника в различные фазы его периодики, не исследовалась также активность холинэстеразы самой кишечной стенки. В лаборатории Е. Н. Сперанской определялись лишь активность холинэстеразы и содержание АХ в периферической крови при голодной периодической деятельности желудка у интактных собак и у собак с экк-павловским соустьем (Н. Ф. Баранова, Е. Н. Сперанская, 1954; В. Г. Прокопенко, 1942).

Результаты проведенных нами исследований показывают, что в ходе периодической деятельности желудочно-кишечного тракта система АХ — ХЭ — АХЭ пре-

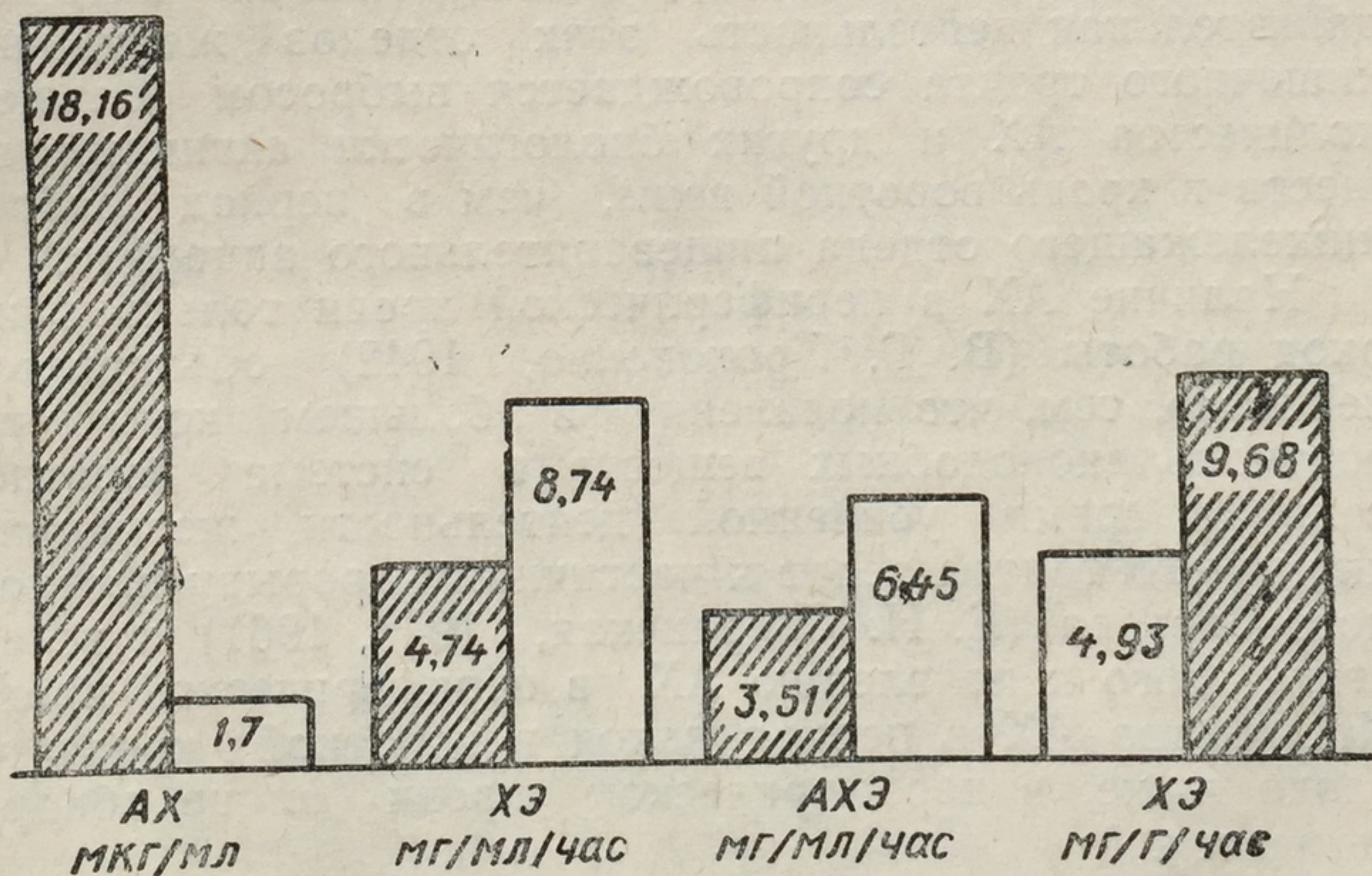


Рис. 1. Содержание ацетилхолина, активность холинэстеразы и ацетилхолинэстеразы в крови и холинэстеразы в кишечной стенке во время периодической деятельности тонкого кишечника. Левый столбик — период работы, правый — период покоя.



терпевает значительные изменения. Результаты опытов приведены на рис. 1.

Количество АХ в крови, полученной из воротной вены в период сокращения кишечника, равнялось в среднем  $18,16 \pm 1,1$  мкг/мл, а в период покоя —  $1,7 \pm 0,1$  мкг/мл. Активность ХЭ в плазме в период активных сокращений оказалась значительно ниже, чем в период относительного покоя (соответственно  $4,74 \pm 0,6$  и  $8,74 \pm 0,9$  мг/мл в час). Равным образом резко снижалась в период работы активность АХЭ в эритроцитах (соответственно  $3,51 \pm 0,29$  и  $6,45 \pm 0,38$  мг/мл в час) и в кишечной стенке ( $4,93 \pm 0,73$  и  $9,68 \pm 0,69$  мг/мл в час).

Поскольку не все отделы желудочно-кишечного тракта проявляют свою периодичу синхронно, т. е. в различных отделах одновременно могут сосуществовать периоды сокращений и периоды покоя (Н. Н. Лебедев, 1967), в системе воротной вены всегда обнаруживается больше или меньше биологически активных агентов, стимулирующих гладкую мускулатуру. Период двигательной деятельности верхнего отдела тонкого кишечника совпадает с периодом работы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (П. Г. Богач, 1961; В. Ф. Мос-тун, 1958). По-видимому, одновременная активная двигательная деятельность этих отделов желудочно-кишечного тракта сопровождается выбросом большего количества АХ и других биологически активных веществ в кровь воротной вены, чем в период работы нижележащего отдела пищеварительного аппарата.

Наличие АХ в периферической крови только в период работы (В. Г. Прокопенко, 1942) объясняется, вероятно, тем, что появление в большем количестве ацетилхолиноподобных веществ в системе воротной вены во время усиленной деятельности желудочно-кишечного тракта ведет к частичному прорыву печеночного барьера (Е. Н. Сперанская, 1946, 1961) и вследствие этого к появлению АХ в периферической крови. Количество АХ в период покоя в воротной крови гораздо ниже, в периферической крови он не обнаруживается.

Из наших данных следует, что с наступлением периода работы в системе воротной вены появляется большое количество АХ, которое уменьшается в период покоя. В ответ на нарастание количества парасимпати-



ческого медиатора повышается активность ХЭ, максимум которой достигается в период покоя. Низкая активность ХЭ в период работы, по сравнению с периодом покоя, по-видимому, обусловлена ее субстратным торможением (М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, 1970), которое наступает при избыточном накоплении АХ в результате возбуждения холинергической системы.

Таким образом, была выявлена определенная зависимость в колебании холинергического индекса от периодов голодной перистальтики кишечника. Эти колебания в активности ХЭ и содержания АХ в крови носят фазовый характер.

В пользу доказательства участия парасимпатической нервной системы в механизме возникновения ПД говорит еще тот факт, что перерезка блуждающего нерва с обеих сторон приводит к резкому нарушению ПД пищеварительного аппарата (М. Б. Тетяева, 1960; Н. Н. Лебедев, 1967; М. Папазова, 1970 и др.) Такие же результаты дает введение атропина (А. И. Мордовцев, 1959).

Интрамуральная ваготомия сопровождается угнетением моторно-эвакуаторной функции желудка. Изменения голодной периодической деятельности желудка после этой операции имели также фазовый характер и находились в зависимости от варианта операции. Эвакуация из желудка замедлялась при пересечении антральных ветвей блуждающего нерва и не изменялась при сохранении последних (Х. С. Хамитов, А. А. Агафонов, П. Е. Кулаков, 1976).

Нами получены данные по изучению влияния дефицита АХ в организме собак, вызванного удалением части поджелудочной железы, на ПД тонкого кишечника. Известно, что удаление большей части поджелудочной железы приводит к нарушению синтеза АХ (А. В. Кибяков, А. А. Узбеков, 1950; Д. И. Малкина, Х. С. Хамитов, 1960).

Было установлено, что частичная депанкреатизация у собак приводит на 5—9-й день после операции к значительному изменению ПД тонкого кишечника (рис. 2): ослабляется перистальтика кишечника, укорачивается период работы, удлиняется период покоя. Частота кишечных сокращений не претерпевает каких-либо заметных изменений.



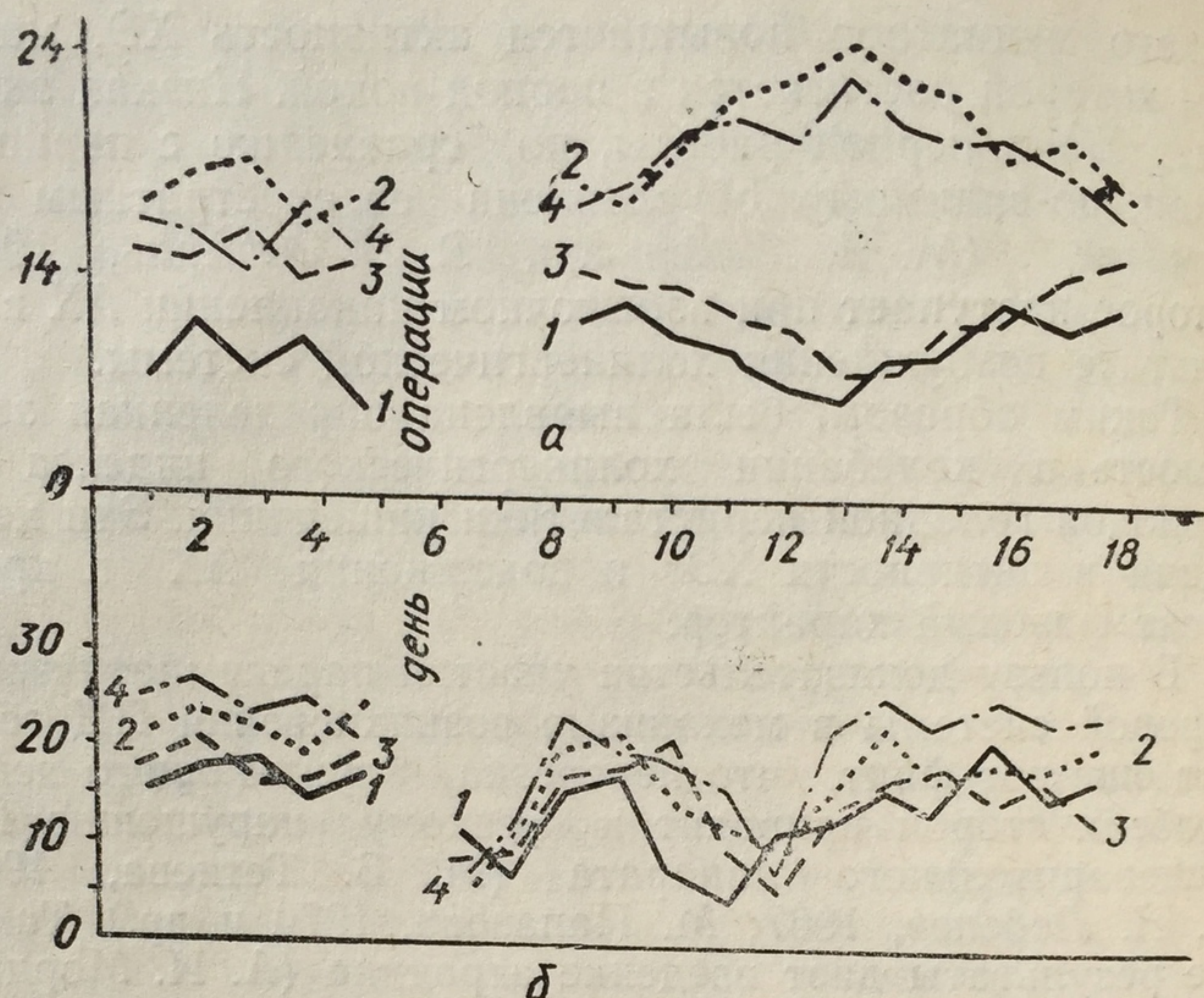


Рис. 2. Кривые продолжительности периода работы и покоя тонкого кишечника и активность холинэстераз в крови до и после операции: а — состояние периодической деятельности: 1 — период работы; 2 — период покоя (собака Буян); 3 — период работы; 4 — период покоя (собака Джульбарс). б — активность холинэстеразы в мг/мл/ч: 1 — АХЭ; 2 — ХЭ (собака Буян); 3 — АХЭ; 4 — ХЭ (собака Джульбарс).

По литературным данным известно, что у представителей одного и того же вида животных частота кишечных сокращений отличается строгим постоянством и не подвергается изменениям под воздействием нервных факторов или фармакологических веществ (Е. М. Матросова, О. В. Солодкина, 1959; П. Г. Богач, 1961). Дефицит АХ, вызванный частичной депанкреатизацией, также не повлиял на частоту кишечных сокращений. Таким образом, хронотропное влияние со стороны парасимпатической нервной системы и ее медиатора АХ на автоматизм гладкой мускулатуры кишечника отсутствует, в то время как инотропное влияние (ослабление перистальтики) страдает в результате нарушения обмена АХ. Следовательно, инотропное влияние не только на сердце, но и на желудочно-кишечный тракт осуществляется через посредство медиатора, в то время



как механизм хронотропного эффекта несколько иной.

В пользу представления о том, что в основе нарушения ПД тонкого кишечника лежит именно нарушение синтеза АХ, говорят следующие два факта. Во-первых, как показали наши исследования, нарушение ПД наступает в те дни после операции, когда существенно падает активность ХЭ (см. рис. 2). Во-вторых, систематическое введение подопытным животным с компенсаторной целью фармакологического АХ полностью предотвращало изменения, наблюдавшиеся в ПД собак после депанкреатизации.

Следовательно, дефицит АХ приводит к преходящему расстройству ПД тонкого кишечника. В связи с этим представляет интерес изучение двигательной периодики кишечника также и в условиях избыточного накопления АХ, которое достигается путем введения антихолинэстеразных веществ. Нами было использовано два препарата — нибуфин (паранитрофениловый эфир дебутилфосфиновой кислоты) и эзерин.

При введении собакам нибуфина значительно усиливались сокращения кишечника, увеличивался период его работы и соответственно укорачивался период покоя.

Результаты опытов с введением другого препарата эзерина также показали, что помимо его общеизвестного действия на интенсивность моторной деятельности органов желудочно-кишечного тракта наблюдается также увеличение продолжительности периода работы, соответственно уменьшается период покоя кишечника.

Анализ полученных данных свидетельствует, что активность холинергической системы находится в определенной корреляции с ПД пищеварительного аппарата при физиологическом голодании. Очевидно, колебания активности холинергической системы при периодических изменениях двигательной активности пищеварительного аппарата являются отражением изменения функционального состояния парасимпатического отдела нервной системы (Х. С. Хамитов, 1974).

Периодические повышения возбудимости в ядрах блуждающих нервов (П. К. Анохин и К. В. Судаков, 1971), передающиеся по эффекторным волокнам на периферию, видимо, возникают в клетках этих ядер



каждый раз, когда возбудимость клеток под влиянием раздражающего действия афферентной импульсации достигает определенного критического уровня.

Вероятно, изменения состава и свойств внутренней среды организма вне пищеварения, т. е. при переходе с экзогенного типа питания на эндогенный, выступают как гуморальные раздражители центральных аппаратов холинергической системы, что вызывает ПД органов пищеварения, обуславливая возникновение пищевой мотивации.



## Глава 4 ХОЛИНЕРГ ПРИ ОСТРО

Экспери  
варительно  
лоушной, т  
лизов брал  
дено 9—10  
вызывания  
язва вызы  
И. В. Малки  
язвы желуд  
вскрытием п  
макро-микро  
лудка.  
Приводим  
баках.

Собака Г  
люстной желез  
кормления атофа  
теразы слюны ка  
но выраженное на  
рые колебания ак  
дующим резким п  
погибла на 13-й д  
мическое вскрыт  
наличие на передн  
двух крупных язв  
мелких На изъязвлен  
активности холинэ  
так и в крови. На  
шено и собака на  
Активность холинэ  
ния атофаном в  
тивность холинэ  
был обнаружен  
атофана



## Глава 4

### ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И СЛЮНЫ ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА

Эксперименты были поставлены на собаках с предварительно выведенными слюнными протоками как околоушной, так и подчелюстной железы. Кровь для анализов бралась из *v. saphena*. У каждой собаки проведено 9—10 исследований на протяжении месяца до вызывания язвы желудка. Затем экспериментальная язва вызывалась атофаном (М. А. Василевский, И. В. Малкиман и А. А. Рудик-Гнутова, 1954). Наличие язвы желудка подтверждалось патологоанатомическим вскрытием после смерти или на высоте заболевания и макро-микроскопическими исследованиями стенки желудка.

Приводим результаты опытов, полученные на двух собаках.

Собака Полкан. Активность холинэстеразы слюны подчелюстной железы в среднем составляла 2,00—1,64%. После кормления атофаном наблюдалось понижение активности холинэстеразы слюны как околоушной, так и подчелюстной железы, особенно выраженное на 3-й день (0,36—0,55%). Затем отмечались некоторые колебания активности холинэстеразы на низком уровне с последующим резким понижением на 10—11-й день (0,54—0,36%). Собака погибла на 13-й день от желудочного кровотечения. Патологоанатомическое вскрытие и гистологическое исследование подтвердили наличие на передней стенке малой кривизны и на задней стенке двух крупных язв размером 3×4 см и 2×3 см, а также множество мелких изъязвлений.

На другой собаке Шарик производилось определение активности холинэстеразы и количества ацетилхолина как в слюне, так и в крови. На 16-й день опыта введение атофана было прекращено и собака находилась под наблюдением еще полтора месяца. Активность холинэстеразы слюны околоушной железы до кормления атофаном в среднем составляла 1,8%, после кормления — активность холинэстеразы снизилась, наиболее низкий ее уровень был обнаружен на 7-й день (0,91%). После прекращения введения атофана активность холинэстеразы оставалась в течение полутора



месяцев несколько ниже нормы. Содержание ацетилхолина до введения атофана составляло  $1 \cdot 10^{-8} - 1 \cdot 10^{-10}$  г/мл. На 4-й день после введения атофана ацетилхолин в слюне не был обнаружен. В последующие дни количество ацетилхолина постепенно повышалось, но и к 16-му дню оставалось ниже нормы. После прекращения кормления атофаном количество ацетилхолина восстановилось до нормы. Аналогичные данные получены при исследовании слюны подчелюстной железы.

Активность холинэстеразы в сыворотке крови в норме составляла 29,2—29,7%. В первые дни после введения атофана активность холинэстеразы несколько возросла, затем наблюдалось ее понижение, достигшее на 7-й день величины 9,8%, а на 16-й день — 8,9%. После прекращения дачи атофана активность холинэстеразы продолжала оставаться на низком уровне в течение всего последующего срока наблюдения (1,5 мес.). Количество ацетилхолина в крови до введения атофана составляло  $2 \cdot 10^{-9} - 2 \cdot 10^{-8}$  г/мл. На 4-й день введения атофана ацетилхолин не был обнаружен. На 7-й день количество ацетилхолина составляло  $2 \cdot 10^{-10}$  г/мл. В последующие дни количество ацетилхолина постепенно падало. На 16-й день ацетилхолин не обнаруживался. После прекращения дачи атофана на 13-й день количество ацетилхолина восстанавливалось до исходного уровня. Патологоанатомическое вскрытие через 1,5 месяца от начала исследований обнаружило крупную зарубцевавшуюся язву в пилорической части желудка и множество мелких участков кровоизлияний в двенадцатиперстной кишке.

У собак с экспериментальной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки также определялась активность тканевой холинэстеразы слизистой десны и проводились рентгенологические исследования зубочелюстного аппарата (Х. С. Хамитов и Ф. С. Хамитов, 1961), а также гистологические исследования слизистой щеки (Н. Ф. Скоркина). Обнаружено, что активность тканевой холинэстеразы десны возрастает. В слизистой щеки выявлены участки депигментации. Гистологические исследования показали, что нервные приборы десны находятся в стадии раздражения: нервные волокна резко импрегнируются азотнокислым серебром, ходы их извилисты, выявляются большие натек нейтроплазмы. В некоторых участках встречаются места распада нервных волокон на фрагменты.

Проведенные опыты показали, что острый язвенный процесс желудочно-кишечного тракта сопровождается значительными изменениями в холинергической системе организма подопытных животных. Полученная экспериментальная язва желудка имеет острое, а язвенная болезнь у людей — хроническое течение, что не может не сказаться на разнице изменений в холинергической



системе. Эти вопросы будут подробно рассмотрены в следующих разделах нашей работы.

Обнаруженные нами изменения в холинергической системе при остром течении язвенного процесса можно расценивать как своеобразные нарушения нервной трофики. Можно полагать, что эти изменения и являются одной из причин поражений в желудочно-кишечном тракте в виде образования язв. Приведенные наблюдения могут объяснить также и механизм терапевтического эффекта при язвенной болезни от применения таких широко распространенных холинолитических средств, как атропин и его заменители.





## Глава 5

### ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ АЦЕТИЛХОЛИНОМ И ЕГО ФЕРМЕНТНОЙ СИСТЕМОЙ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

В современной литературе наметились два основных направления в изучении гуморального звена патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Одно касается роли химических посредников нервного возбуждения, другое — значения гормонов желез внутренней секреции.

Со времени создания стрессовой теории Селье появился целый ряд работ, преимущественно в зарубежной печати, посвященных роли гипофизарно-надпочечниковой системы в функциональной деятельности желудка и ее причастности к патогенезу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Н. Selye, 1939; D. Sandweis и др., 1946; G. Hetényi, 1958; S. Gray 1952, 1957 и др.; L. M. Asher, 1955; C. Gregoire, R. Rose, 1957, и многие другие).

По данным О. С. Радбиля (1969), уже в 1956 г. насчитывалось свыше 400 работ, посвященных этой теме.

В нашей стране это патогенетическое звено изучалось С. М. Рыссом с сотр. (1963, 1966), З. Янушкевичусом с сотр. (1968), Е. В. Андрухиным (1965) и др. Более подробные сведения по этому вопросу можно найти в монографиях О. С. Радбиля (1969) и О. С. Радбиля и С. Г. Вайнштейна (1973).

Представляет интерес «собственная» концепция патогенеза язвенной болезни К. Бояновича (1962), согласно которой основное значение в язвообразовании придается дисгормонозу: повышению выделения глюкокортикоидных гормонов и недостатку минералокортикоидов. Этот дисгормоноз сопровождается увеличением содержания калия в крови, последний повышает возбудимость парасимпатической нервной системы.

Если вопрос о зв  
вой системы и други  
тельности желудка  
экспериментальное о  
ре, то в изучении ро  
медиаторов приорите  
ным. В течение  
желудка, в частнос  
стояние деятельнос  
симпатического и п  
рических рецепторо  
гильницкий, 1924; К  
С. О. Бадильес, 19  
биль, 1969; В. Х.  
другие).

Большинство ав  
зрения, в вопросах  
лезни признают о  
нервной системы и

Внимание цело  
чено к изучению  
дельных вегетати  
ческих, кортикови  
лексов, сосудисты  
физма, симптом А  
пиллярскопия, х  
ным введением ги  
жеско, 1949; К. М  
регулов и сотр.,  
В. В. Талантов,

Из всех этих  
ные отклонения  
язвенной болезни  
носят индивидуал  
со стороны парас  
отделов нервной с  
этих отклонений  
клинического тече  
степени нервной с  
раста вегетативны  
жалых.



Если вопрос о значении гипофизарно-надпочечниковой системы и других гормонов в функциональной деятельности желудка получил вначале клиническое и экспериментальное обоснование в зарубежной литературе, то в изучении роли нервной системы и ее химических медиаторов приоритет принадлежит отечественным ученым. В течение многих десятилетий при патологии желудка, в частности язвенной болезни, изучается состояние деятельности центральной нервной системы, симпатического и парасимпатического отделов, периферических рецепторов (Н. Н. Бурденко, 1929; Б. Н. Могильницкий, 1924; К. М. Быков и И. Т. Курцин, 1952; С. О. Бадылькес, 1956; И. П. Разенков, 1948; О. С. Радбиль, 1969; В. Х. Василенко и др., 1963, и многие другие).

Большинство авторов, независимо от основной точки зрения, в вопросах этиологии и патогенеза язвенной болезни признают определенное влияние вегетативной нервной системы и ее нейрогуморальных медиаторов.

Внимание целого ряда исследователей было привлечено к изучению при язвенной болезни состояния отдельных вегетативных реакций в организме: периферических, кортиковисцеральных, висцеровисцеральных рефлексов, сосудистых реакций — выраженность дермографизма, симптом Ашнера, Чермака, плетизмография, капилляроскопия, холодовые пробы, пробы с внутрикожным введением гистамина, адреналина и др. (Н. Д. Стражеско, 1949; К. М. Быков, И. Т. Курцин, 1952; А. Г. Тергулов и сотр., 1946, 1952 и др.; И. Л. Билич, 1948; В. В. Талантов, 1962, и многие другие).

Из всех этих наблюдений следует, что функциональные отклонения в вегетативной нервной системе при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки носят индивидуальный характер. У каждого больного в отдельные периоды могут наблюдаться отклонения как со стороны парасимпатического, так и симпатического отделов нервной системы, причем степень выраженности этих отклонений находится в зависимости от характера клинического течения язвенной болезни, исходного состояния нервной системы до болезни. Они в известной степени зависят от возраста. У больных молодого возраста вегетативные реакции проявляются ярче, чем у пожилых.



М. М. Губергриц (1949), приводя возможные пути реализации влияний нервной системы на желудок при язвенной болезни, указывал, что интерорецептивные импульсы по-разному передаются по вегетативным нервам, в том числе трофическим, к желудку или двенадцатиперстной кишке. Путь направления этих импульсов определяет и ответную реакцию со стороны желудка. Если нервное возбуждение передается в желудок преимущественно по блуждающему нерву, будет иметь место гиперсекреция желудочного сока и изменения со стороны мускулатуры желудка. Если же нервные импульсы идут по симпатическому нерву, наблюдается изменение в тонусе кровеносных сосудов желудка. При этом сначала возникают чисто функциональные изменения, а затем развиваются анатомические.

Работами С. В. Аничкова и его школы доказано, что в развитии экспериментальной нейрогенной дистрофии стенки желудка важная роль принадлежит интенсивному выбросу из симпатических терминалей медиатора норадреналина. В последующем его содержание в органе истощается. В опытах с нанесением животным чрезвычайного раздражения на рефлексогенную зону двенадцатиперстной кишки или гипоталамический центр получено резкое снижение содержания норадреналина. Следствием этого явилось нарушение симпатической регуляции обменных процессов и нейродистрофия стенки желудка (С. В. Аничков и сотр., 1965, 1974, и др.). Эти авторы считают, что нейротропные блокаторы при лечении язвенной болезни показаны только в остром периоде (при болях и диспепсии), в дальнейшем с целью усиления репаративных процессов оправдано назначение средств, способствующих восстановлению запасов норадреналина и трофической функции нервной системы, как, например, прекурсора норадреналина ДОФА (С. В. Аничков, И. С. Заводская, О. Н. Забродин, Е. В. Морева, В. В. Щедрин, 1974).

Одновременное определение ацетилхолина, активности холинэстераз, норадреналина, 17-оксикортикостероидов и морфологического строения слизистой выявили нарушения всех звеньев нейрогуморальной регуляции организма даже в фазе полной ремиссии язвенной болезни (А. Г. Саакян, В. Я. Шварц, 1976). Названные

авторы видят в этом од-  
заболевания.  
Имеются клинические  
тества о причастности  
веществ (гистамина, сер-  
к язвобразованию.  
Непосредственно во  
ской медиации при яз-  
ученные. Основополага-  
проблемы являются  
роли АХ и фермента  
перна (Д. Е. Альперн  
Р. М. Шарлай, 1948, 1  
ховский и О. Г. К  
Б. Я. Решап, 1957 и  
относятся наблюдени  
М. Дарахевидзе-Мама  
на (1959), И. Л. Б  
Х. С. Хамитова и Ф  
wytisch (1949) и др  
За последние год  
холинергической реа-  
тах З. А. Бондарь (1  
Г. И. Шведского  
В. Е. Кушнира (1973  
ровой и соавт. (1974  
биркина и Г. И. Б  
В. Я. Шварца (1976)  
В упомянутых ра-  
бенностях состояния  
мости от характера  
места локализации  
дуальных генетическ  
ров внешней среды и  
гилева, 1970).  
По наблюдениям  
периоды — довоенные  
количество больных  
ацетилхолинемией сос-  
ту и выраженность а-  
ставят в зависимости  
ния язвенной б-



авторы видят в этом одну из главных причин рецидивов заболевания.

Имеются клинические и экспериментальные доказательства о причастности других биологически активных веществ (гистамина, серотонина, субстанции Р и др.) к язвообразованию.

Непосредственно вопроса о состоянии холинергической медиации при язвенной болезни касались многие ученые. основополагающими работами в изучении этой проблемы являются фундаментальные исследования роли АХ и фермента его гидролиза школой Д. Е. Альперна (Д. Е. Альперн, 1939, 1943, 1956, 1963 и др.; Р. М. Шарлай, 1948, 1949; В. П. Колодий, 1955; З. Е. Быховский и О. Г. Корневская, 1945; Д. Е. Коган и Б. Я. Решап, 1957 и др.). Примерно к этому периоду относятся наблюдения З. В. Беляевой (1955 и др.), М. Дарахевидзе-Маматашвили (1953), Ф. М. Эйдельмана (1959), И. Л. Билич (1961, 1963, 1966 и др.), Х. С. Хамитова и Ф. С. Хамитова (1961), Th. Hornikiewytsch (1949) и др.

За последние годы различные стороны активности холинергической реакции организма приведены в работах З. А. Бондарь (1971), З. А. Бондарь, Г. И. Кассиля, Г. И. Шведского (1973), А. М. Спивака (1973), В. Е. Кушнера (1973), М. М. Ковалева (1973), Г. И. Егоровой и соавт. (1974), Е. И. Самсон (1975), Н. В. Сибиркина и Г. И. Егоровой (1975), А. Г. Саакяна и В. Я. Шварца (1976) и др.

В упомянутых работах обсуждаются вопросы об особенностях состояния холинергической реакции в зависимости от характера клинического течения заболевания, места локализации анатомического дефекта, индивидуальных генетических особенностей пациентов; факторов внешней среды и др. (И. Л. Билич, 1961; В. П. Тягилева, 1970).

По наблюдениям Д. Е. Альперна (1963), в различные периоды — довоенные, военные и послевоенные годы — количество больных язвенной болезнью с повышенной ацетилхолинемией составляло 85—90%. По данным других авторов, оно колеблется в пределах 60—70%. Частоту и выраженность ацетилхолинемии некоторые авторы ставят в зависимость от характера клинического течения язвенной болезни (И. Л. Билич, 1966, и др.).



Полиэтиологичность язвенной болезни, сложность патогенеза, хронически рецидивирующее течение объясняет полиморфизм клинической картины и существование нескольких клинических типов заболевания. С этим связана сложность создания единой классификации этого страдания.

Можно с полной уверенностью сказать, что нарушение нейрогуморальной регуляции как основного звена патогенеза также должно в известной степени быть обусловлено перечисленными факторами.

Как показали наблюдения физиологов и клиницистов, полную информацию о состоянии холинергической иннервации можно получить только при комплексном наблюдении за содержанием медиатора и системы энзимов, принимающих участие в его синтезе и гидролизе. Однако, поскольку в настоящее время нет доступной методики для определения холинацетилазы, большинство исследователей в клинической практике ограничиваются определением ацетилхолина и холинэстераз (Д. Е. Альперн, 1944, 1946, 1963; З. В. Беляева, 1958; И. Н. Волкова, 1961; И. Л. Билич, 1961; Х. С. Хамитов и С. И. Щербатенко, 1963; Е. И. Самсон, 1975, и многие другие).

З. А. Бондарь, Г. И. Кассиль, Г. И. Шведский (1973) дополнили этот комплекс феноменом связывания АХ *in vitro* (ФСАХ).

Рядом авторов (G. Alles, C. Hawes, 1940; D. Richter, R. G. Croft, 1942; B. Mendel, H. Rudney, 1943, 1948 и др.) установлено, что в живом организме существуют по крайней мере две разновидности холинэстеразы: ацетилхолинэстераза (АХЭ) и холинэстераза (ХЭ).

В последние годы выделены несколько изоформ ХЭ. Так, в нашей клинике А. Г. Опарин и Р. М. Газизов (1975) разделили в сыворотке крови больных язвенной болезнью на агаровом геле электрофоретически пять изофракций. Этот фермент в основном участвует в гидролизе других, родственных ацетилхолину, эстеров (бутирилхолин, пропионилхолин, трибутирин и др.). К гидролизу АХ он подключается только при больших концентрациях субстрата, порядка 1 мг/мл, или когда АХЭ потеряла 80—90% своей активности (B. Mendel, H. Rudney, 1943).



Полное представление об активности холинергической реакции организма, ее адаптации можно получить при параллельном изучении АХ — АХЭ — ХЭ, особенно первых двух компонентов. ХЭ может еще в известной степени информировать о функциональном состоянии печени.

При комплексном наблюдении за всеми показателями активности холинергической системы можно решить вопрос не только о степени холинергической адаптации, но и об общей реакции организма.

По данным ряда авторов, физиологическое действие системы ацетилхолин — холинэстеразы не ограничивается только передачей нервно-мышечного возбуждения, оно распространяется на многие функции организма в норме и при различных патологических состояниях.

Н. Laborit, J. Bathias (1948) ставят общую сопротивляемость организма в зависимости от активности ХЭ. Они придают большое значение определению ХЭ до и после хирургического вмешательства. По мнению этих авторов, оперативное вмешательство при низкой активности фермента является рискованным шагом, так как имеется большая вероятность наступления послеоперационного шока. Механизм наступления шока представляется им таким образом: шок является следствием блокады или угнетения РЭС, которые ведут к понижению эстераз, в том числе ХЭ. Следующим моментом является рефлекторное повсеместное освобождение больших количеств медиаторов, которые остаются неразрушенными. Причастность холинергической системы к возникновению различных шоковых состояний отмечена в работах ряда других авторов (А. А. Зубков, 1947; D. Danielopolu, 1946; E. Aron и A. Herschberg, 1947, и др.).

Х. С. Коштойац, Н. Н. Булатова (1950), J. H. Welsh (1948) и др. отмечают, что система АХ — ХЭ играет определенную роль в проницаемости клеточных мембран.

Th. Hornikiewytsch (1949) у 5 лиц с нормальной функцией желудка после угнетения ХЭ при помощи двукратных ежедневных инъекций простигмина в дозе 0,02 мг/кг в течение 10 дней наблюдал развитие выраженного гастрита, образование которого автор связывает с полученной относительной ваготомией, а также с усилением



проницаемости сосудов и образованием серозно-клеточного экссудата в подслизистом слое.

Д. Е. Альперн в своей монографии указывает, что равновесие в системе ацетилхолин — холинэстераза — холинацетилаза играет важную роль как в передаче нервных импульсов на эффекторные органы, так и в создании общего реактивного фона организма. Основываясь на личном опыте и опыте своих сотрудников, автор указывает, что состояние в системе АХ — ХЭ может проявиться в трех видах: компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.

Состояние компенсации выражается в том, что АХ, выделяющийся в результате возбуждения холинергических нервов, разрушается холинэстеразой. Это способствует проявлению химической передачи нервного возбуждения, что подробно обсуждалось в предшествующих главах работы. Подобное состояние наблюдается в физиологических условиях нервной деятельности. Оно может также наблюдаться в условиях патологии, когда в ответ на избыточное освобождение АХ адекватно повышается активность ХЭ. В первом случае компенсация нейрогуморальной реакции происходит при нормальной активности ХЭ и отсутствии свободного АХ в крови. Во втором случае может определяться свободный АХ, но соответственно повышена и активность ХЭ, то есть сохраняется нормальное равновесие в системе. «В этом заключается участие фермента в компенсации нарушенной функции нервной системы в ее приспособлении к новым условиям деятельности» (Д. Е. Альперн, с. 96).

Состояние субкомпенсации указывает на нарушение адаптации нервной системы. При этом состоянии степень активности ХЭ не соответствует высоте накопления АХ. В ответ на повышение выделения АХ активность ХЭ нарастает, однако ниже потребности для полной инактивации АХ.

Д. Е. Альперн считает, что состояние субкомпенсации встречается при нарушении функции нервной системы, протекающей благоприятно, и поддается полному восстановлению.

При нейрогуморальной декомпенсации несоответствия между АХ и ХЭ носят более глубокий характер. Они заключаются в снижении активности фермента,

следствием чего является  
мозговой жидкости АХ. На  
сах может послужить при  
ного возбуждения и разв  
В эксперименте Д. Е. Аль  
вызвать нейрогуморальну  
сильного раздражения х  
при вагусных атаках, ней  
леваниях, в том числе яз  
ском шоке и др.

К нейрогуморальной  
относит также случаи, ко  
проводятся поступлен  
«о своеобразной отриц  
дергии».

В настоящей главе  
линергической системы  
желудка и двенадцати  
фазах в зависимости от  
щих клинический хара

В практике существ  
щих возможность опре  
колиноподобных веще  
биологические и хими

В наших наблюдениях  
биологическим методом  
с изменениями, внес  
по которому тест-об  
кое лягушки. Отриц  
метода Корстена явл  
няет чувствительност  
ные времена года.

у некоторых больных  
биохимический  
Л. Я. Лившица и В.  
Данные, полученные  
нии состояния холи

век, из которых холи  
желудка и двенадцати  
лудка и 64 — гастри  
доноры, студенты  
служили нам в кач  
В контрольной



следствием чего является накопление в крови и спинномозговой жидкости АХ. Накопление медиатора в синапсах может послужить причиной блокады передачи нервного возбуждения и развития состояния торможения. В эксперименте Д. Е. Альперну с сотрудниками удалось вызвать нейрогуморальную декомпенсацию в условиях сильного раздражения холинергических нервов, а также при вагусных атаках, нейроинфекциях, некоторых заболеваниях, в том числе язвенной болезни, анафилактическом шоке и др.

К нейрогуморальной декомпенсации Д. Е. Альперн относит также случаи, когда низкая активность ХЭ не сопровождается поступлением АХ в кровь. Это говорит «о своеобразной отрицательной нейрогуморальной аллергии».

В настоящей главе рассматривается состояние холинергической системы у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в различных фазах в зависимости от некоторых факторов, определяющих клинический характер течения заболевания.

В практике существуют две группы методов, дающих возможность определить содержание АХ и ацетилхолиноподобных веществ в тканях и средах организма: биологические и химические.

В наших наблюдениях мы в основном пользовались биологическим методом Корстена (М. Corsten, 1941) с изменениями, внесенными Х. С. Хамитовым (1960), по которому тест-объектом служит изолированное легкое лягушки. Отрицательной стороной биологического метода Корстена является то, что легкое лягушки сохраняет чувствительность к ацетилхолину только в холодные времена года. Это обстоятельство вынудило нас у некоторых больных использовать более доступный биохимический метод Хестрина в модификации Л. Я. Лившица и В. И. Рубина (1961).

Данные, полученные нами, основываются на изучении состояния холинергической медиации у 470 человек, из которых 301 человек страдал язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, 52 — раком желудка и 64 — гастритом. Остальные 53 человека были доноры, студенты и практически здоровые лица. Они служили нам в качестве контрольной группы.

В контрольной группе у 33 человек исследования АХ



проводились биологическим методом, у 20 — биохимическим.

В первом случае получена концентрация ацетилхолина от  $1 \cdot 10^{-12}$  —  $1 \cdot 10^{-20}$  г/мл до отрицательного ответа. При биохимическом определении цифры колебались в пределах 102,0—154,5 мкг/мл.

Нахождение у здоровых лиц во всех случаях положительной химической реакции на содержание АХ в отличие от биологической, очевидно, связано с тем, что методом Хестрина выявляется не только АХ, но и другие ацетилхолиноподобные вещества, дающие идентичную цветную реакцию с гидроксинамином. В связи с этим в последнем случае только условно можно говорить о концентрации АХ, правильнее было бы говорить об ацетилхолине и ацетилхолиноподобных веществах.

Сам автор методики Хестрин, как и другие (D. Nachmansohn и др., 1949; Х. С. Хамитов, 1960, и др.) считает, что химический метод является менее точным, чем биологический. Однако простота метода, легкая выполнимость его при любых лабораторных условиях и точность параллельных исследований позволяет нам разделить мнение Л. Я. Лившица и В. И. Рубина (1961), К. М. Каграманова (1958), Я. П. Склярова, Л. Н. Кар-

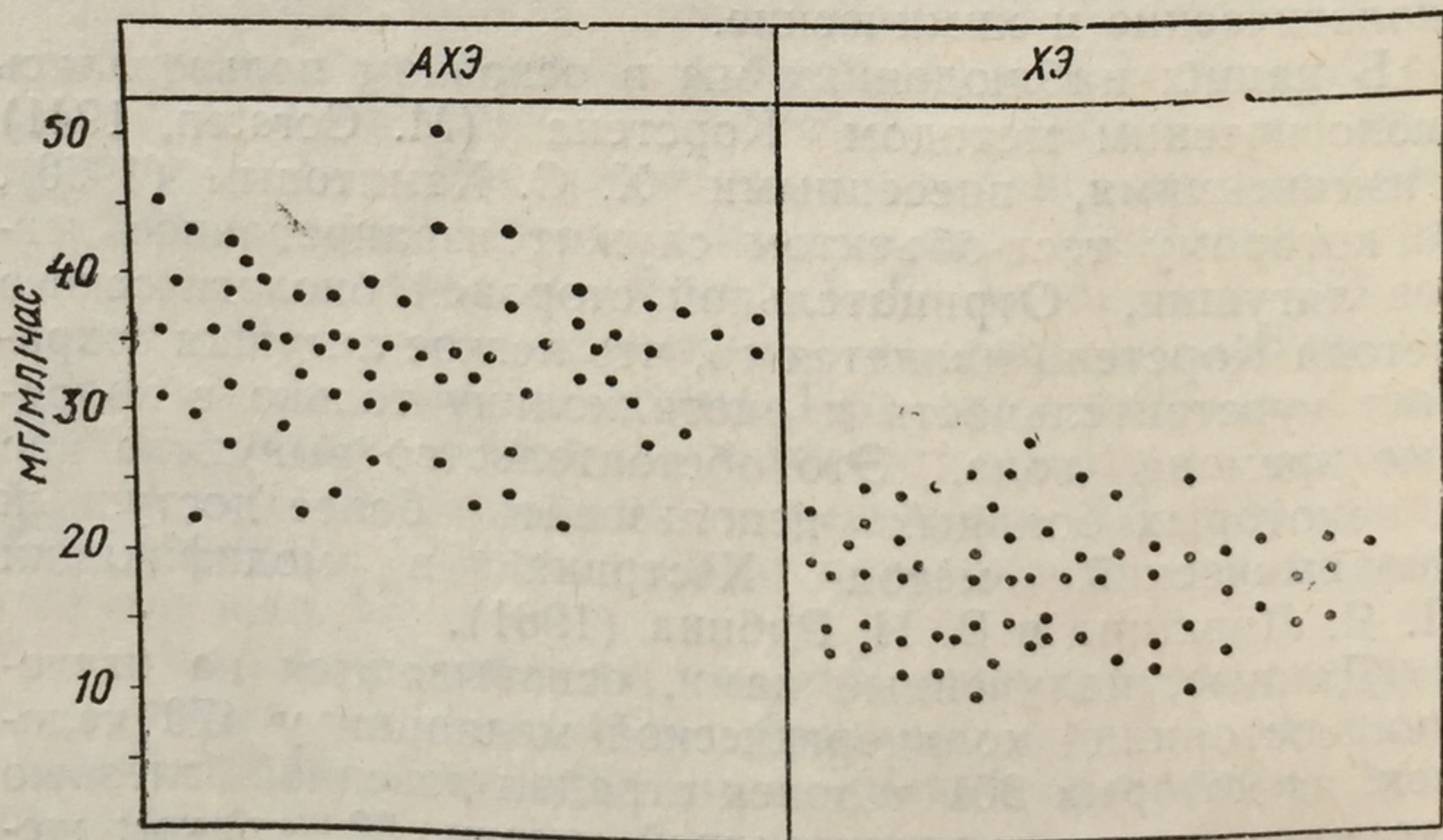


Рис. 3. Активность ацетилхолинэстеразы и холинэстеразы у здоровых лиц.

$$\begin{array}{cc} \text{АХЭ} & \text{ХЭ} \\ M \pm m = 34,5 \pm 0,2 & M \pm m = 19,1 \pm 0,3 \\ = \pm 5,9 & \sigma = \pm 2,4 \end{array}$$

пенко (1961), D. Vincen  
он может быть приме  
динамических наблюде  
В целях идентифика  
ческим и биохимическ  
ной болезнью нами б  
следования.

Используя тот и д  
чали точное соответс  
ко, за редким искл  
содержании АХ по  
Можно ориентировоч  
методу Хестрина вы  
ветствуют реакции б  
концентрацию АХ  $1 \cdot 10^{-7}$   
до 147 мкг/мл соотв  
лах  $1 \cdot 10^{-7}$  —  $1 \cdot 10^{-8}$   
147 мкг/мл обнару  
очень малые концен  
определяются.

Пользуясь прави  
териала, мы для ор  
мии у отдельных

Активность  
кров

Фамилия

Р — ая  
Са — ов  
П — ин  
У — в  
С — в  
Б — ва  
Б — в  
М — а  
П — в  
Х — и



пенко (1961), D. Vincent, G. Segonzak (1957) и др., что он может быть применен в клинике при проведении динамических наблюдений.

В целях идентификации полученных данных биологическим и биохимическим методами у 20 больных язвенной болезнью нами были проведены параллельные исследования.

Используя тот и другой метод, мы не всегда получали точное соответствие в абсолютных цифрах. Однако, за редким исключением, данные о повышенном содержании АХ по сравнению с контролем совпадали. Можно ориентировочно считать, что содержанию АХ по методу Хестрина выше 300  $\text{мкг/мл}$  приблизительно соответствуют реакции биологического тест-объекта на концентрацию АХ  $1 \cdot 10^{-5}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$ . Содержанию АХ от 300 до 147  $\text{мкг/мл}$  соответствует концентрации его в пределах  $1 \cdot 10^{-7}$  —  $1 \cdot 10^{-11}$ . При содержании АХ ниже 147  $\text{мкг/мл}$  обнаруживаются биологическим методом очень малые концентрации субстрата или совсем не определяются.

Пользуясь правилами статистической обработки материала, мы для ориентировки о высоте ацетилхолинэмии у отдельных больных содержание  $M \pm 1\sigma$  (одно

Таблица 1

Активность АХЭ и ХЭ при повторном взятии крови у одних и тех же лиц

Фамилия	Активность АХЭ, $\text{мг/мл/ч}$			Активность ХЭд, $\text{мг/мл/ч}$		
	1-й день	2-й день	3-й день	1-й день	2-й день	3-й день
Р—ая	38,0	36,5	37,6	25,2	23,2	23,7
Са—ов	35,6	36,0	36,3	16,7	19,1	18,7
П—ин	36,5	35,8	36,0	14,8	15,2	15,7
У—в	32,7	34,3	33,6	17,3	17,6	17,8
С—в	39,3	37,6	39,2	16,9	17,8	18,1
Б—ва	29,3	32,0	30,6	15,8	17,0	16,2
Б—в	38,9	38,0	38,2	18,3	19,2	18,3
М—а	35,4	36,1	35,8	19,0	18,7	18,2
П—в	31,3	32,6	32,0	20,3	20,0	20,8
Х—и	38,4	37,8	37,3	23,7	21,3	21,6



среднее отклонение) приняли за нормальное содержание. По нашим данным, это соответствует содержанию медиатора в пределах ниже  $1 \cdot 10^{-12}$  г/мл и 147 мкг/мл;  $1 \cdot 10^{-7}$  —  $1 \cdot 10^{-12}$  г/мл и 299—147 мкг/мл приняты как умеренная гиперацетилхолинемия, выше этого содержания — как высокое содержание.

В определении активности АХЭ и ХЭ мы пользовались методом Хестрина. При установлении эталона «норма» у одного и того же практически здорового человека были проведены повторные исследования в течение трех дней. При этом получили очень близкие цифры активности ферментов (контрольная средняя активность составляет: АХЭ — 34,5 мг/мл/ч; ХЭ — 19,1 мг/мл/ч).

#### АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В свете продолжающейся дискуссии — является язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки единым заболеванием или отдельными нозологическими формами (L. R. Dragsted и соавт., 1951, 1955; K. Heinke, K. Elster, N. Henning, 1956; С. М. Рысс, Ц. Г. Масевич, 1964; И. Ф. Лорие, 1964; Л. А. Лещинский, 1977, и др.) — представляет интерес проследить поведение холинергической системы при одной и другой локализации язвенного дефекта.

Основным аргументом сторонников разделения заболевания на отдельные нозологические формы в зависимости от локализации является неравнозначная роль некоторых патогенетических звеньев в развертывании заболевания (нервного, гормонального и местного, возрастных особенностей и др.).

Уровень содержания АХ при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки приводится в табл. 2.

Как видно из приведенной таблицы, удельный вес больных с гиперацетилхолинемией при дуоденальной локализации заболевания выше, чем при желудочной. Имеется также небольшой перевес в относительном количестве лиц с высокими концентрациями медиатора.



Таблица 2

Уровень содержания ацетилхолина в крови у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Локализация язвы	Количество больных	Высота концентрации АХ			Уд. вес лиц с гиперацетилхолинемией, %
		высокая	повышенная	нормальная	
Двенадцатиперстная кишка . . . . .	237	71	102	64	$73,01 \pm 4,01$
Желудок . . . . .	64	16	18	30	$54,75 \pm 4,53$
Достоверность различия . . . . .					$t < 2,5$

Параллельно с содержанием АХ активность АХЭ и ХЭ изучалась у 258 больных: 200 — язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 58 — желудка.

Наблюдения показали, что процент больных с повышенной активностью АХЭ в период обострения заболевания (в первые дни поступления в стационар) одинаков при желудочной и дуоденальной локализации язвенной болезни (соответственно  $60,5 \pm 3,45$  и  $60,3 \pm 6,41$ ), с нормальной активностью энзима было  $24,0 \pm 3,0$  и  $18,9 \pm 5,4\%$ . У  $15,5 \pm 2,5\%$  первой группы пациентов и  $20,7 \pm 5,3\%$  — второй группы активность фермента оказалась пониженной. Повышение активности ХЭ встречалось почти в два раза реже, чем АХЭ. Так, при дуоденальной локализации заболевания больные с повышенной активностью ХЭ составляли  $36,0 \pm 4,2\%$ , при желудочной локализации —  $32,7 \pm 6,15\%$ . Нормальная активность определена соответственно у  $28,5 \pm 3,17$  и  $29,3 \pm 5,97\%$  больных; пониженная активность была у  $35,3 \pm 3,37$  и  $37,9 \pm 6,32\%$ .

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у большинства больных язвенной болезнью, независимо от локализации, в ответ на повышение медиатора в крови активируется и АХЭ. Что же касается ХЭ, то мы такой координации не могли отметить. Это становится понятным, если учесть, что основным ферментом гидролиза АХ является АХЭ. Отсюда следует, что более



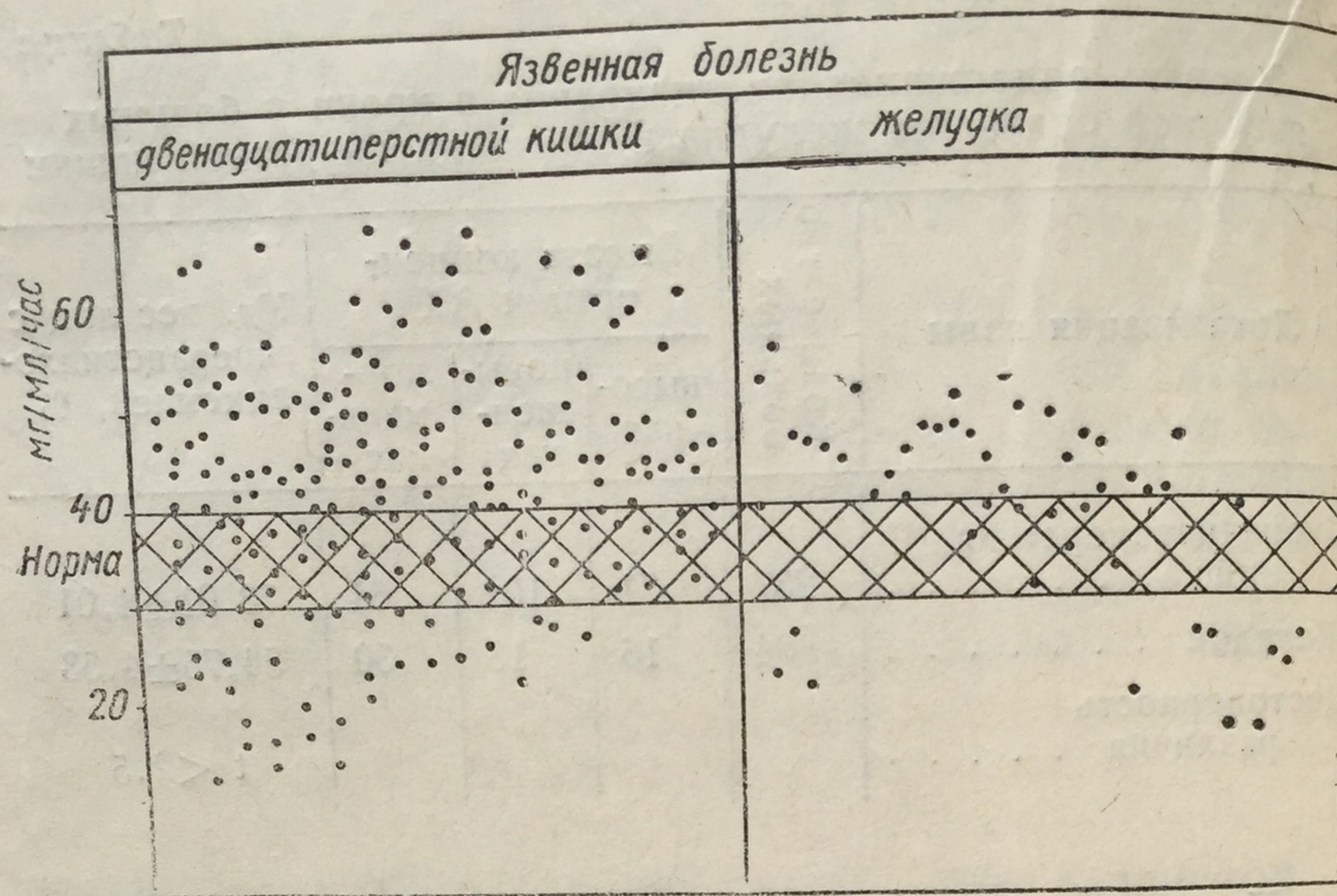


Рис. 4. Активность АХЭ при различной локализации язвенной болезни.

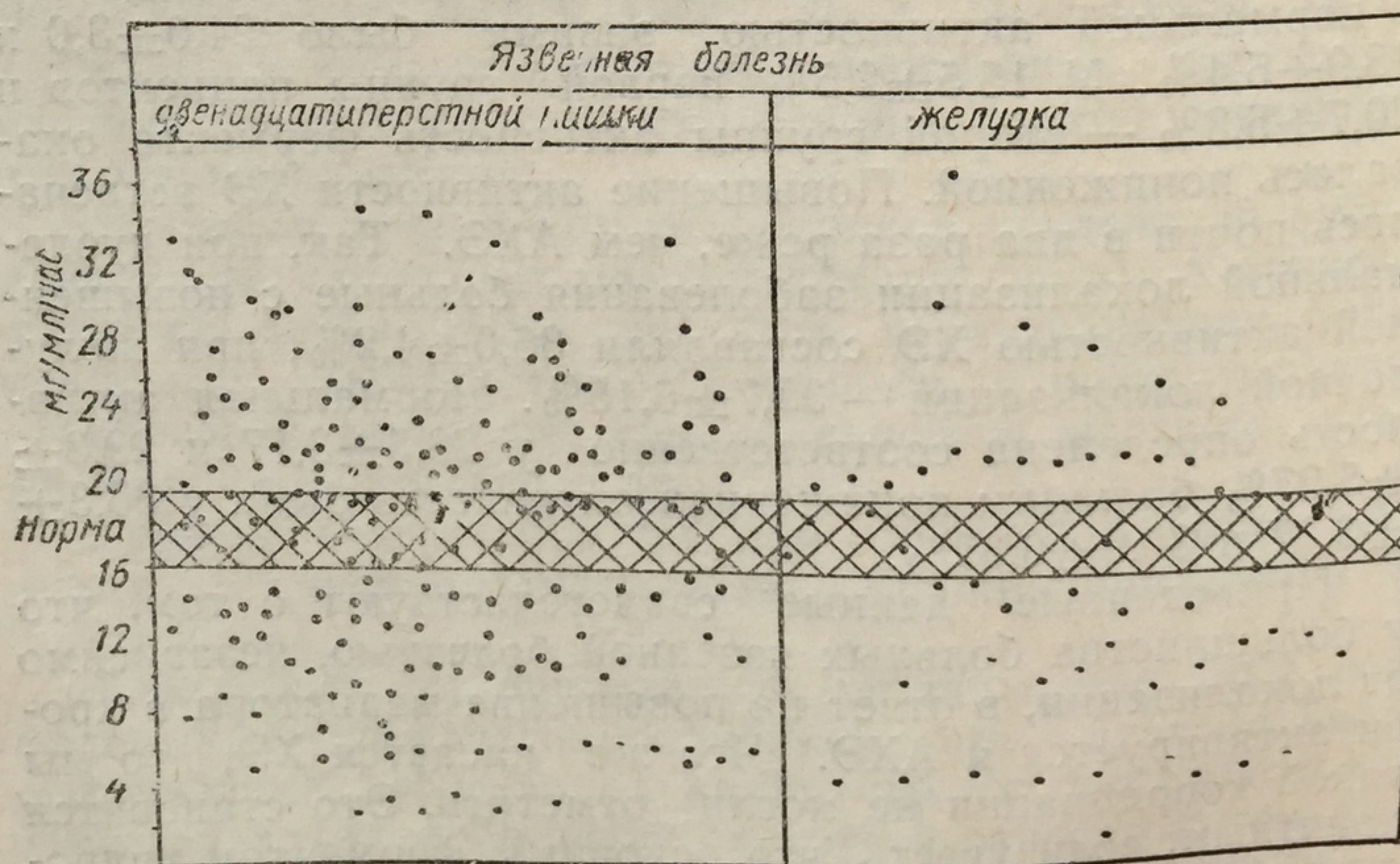


Рис. 5. Активность ХЭ при различной локализации язвенной болезни.

полную информацию  
реакции в организме  
плексном изучении А  
Необходимо также  
число больных с пов  
сит от локализации  
у отдельных больны  
вень повышения  
выше, чем при желу  
ства больных актив  
что коррелирует с м

АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭ  
ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛ

Характер общек  
многим зависит о  
с индивидуальным  
скими предпосылк  
Среди этих факт  
и пол больных.  
ряд работ, посвя  
болезни в юноше  
и женщин (Н. С  
В. М. Майоров,  
1970 и др.).

Установлено,  
чаще встречается  
кишки, в пожил  
ском возрасте б  
Имеются раз  
мости населения  
чаев заболевания  
является насле  
анамнез, 0(1) п  
ствие компонент  
инертность осно  
35 лет наследст  
чение в этиолог  
ды и внутренни  
данные А.



полную информацию о напряженности холинергической реакции в организме можно получить только при комплексном изучении АХ — АХЭ — ХЭ.

Необходимо также отметить, что хотя относительное число больных с повышенной активностью АХЭ не зависит от локализации язвы, все же, как видно из рис. 4, 5, у отдельных больных с дуоденальной локализацией уровень повышения активности АХЭ и ХЭ значительно выше, чем при желудочной локализации, где у большинства больных активность энзимов повышена умеренно, что коррелирует с медиатором.

#### **АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Характер общеклинического течения заболевания во многом зависит от целого ряда факторов, связанных с индивидуальными особенностями больного, генетическими предпосылками, воздействием внешней среды. Среди этих факторов немалое значение имеет возраст и пол больных. В литературе можно встретить целый ряд работ, посвященных особенностям течения язвенной болезни в юношеском возрасте и у пожилых, мужчин и женщин (Н. С. Верхратская, Л. Л. Грабина, 1967; В. М. Майоров, Л. И. Ганченко, 1971; В. П. Тягилева, 1970 и др.).

Установлено, что в молодом возрасте значительно чаще встречается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, в пожилом — желудка. Заболевание в юношеском возрасте более характерно для мужчин.

Имеются различия и в факторах «риска» заболеваемости населения. В возрасте до 20 лет в 40—60% случаев заболевания ведущим этиологическим фактором является наследственная отягощенность (семейный анамнез, 0(1) группа крови, «несекреторность», отсутствие компонента щелочной фосфатазы, 3 фракции ХЭ, инертность основных нервных процессов). В возрасте 25—35 лет наследственный фактор имеет ведущее значение в 25—45% случаев. В старшем возрасте основное значение в этиологии принадлежит условиям внешней среды и внутренним приобретенным факторам (приведены данные А. С. Логинова, В. Ф. Алексеева, 1976;



Г. М. Сальниковой, 1976). Разбираемому вопросу в последние годы посвящены также работы Е. Н. Артемьева и соавт. (1973); А. В. Фролькис и Е. П. Сомовой (1974); Р. П. Лебедевой и М. Ю. Меликовой (1975), Е. И. Самсон и соавт. (1975) и др.

Можно полагать, что в нарушении нейрогуморальной регуляции имеет значение как наследственная популяция, так и приобретенные отклонения, связанные отчасти с условиями внешней среды.

Несомненно, что нейрогуморальный ответ организма как в физиологических условиях, так и в условиях патологии должен в известной степени быть зависимым от возраста и пола индивидуума. Это логически вытекает из того, что деятельность центральной нервной системы, в том числе и состояние вегетативной иннервации, с возрастом человека претерпевает определенные изменения. Этот вопрос в условиях нормы и патологии освещен в литературе Н. С. Верхратской и Л. Л. Грабиной (1967), Г. И. Егоровой и К. Ф. Коровиным (1974), В. П. Тягиловой (1970) и др. Поэтому трудно согласиться с отдельными авторами, считающими, что возраст и пол, как и локализация язвы, не влияют на активность системы АХ — АХЭ (Г. И. Егорова, К. Ф. Коровин, 1974).

Таблица 3

Зависимость между уровнем содержания ацетилхолина в крови и возрастом больных

Возраст в годах	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки			Язвенная болезнь желудка		
	общее число больных	больные с повыш. АХ	удельный вес больных с повыш. АХ, %	общее число больных	больные с повыш. АХ	удельный вес больных с повыш. АХ, %
До 30 л.	94	79	$84,0 \pm 3,27$	14	10	$71,4 \pm 12,06$
31—40 л.	72	52	$72,2 \pm 5,28$	18	11	$61,1 \pm 11,23$
41—50 л.	30	22	$73,3 \pm 8,06$	8	4	$50,0 \pm 17,39$
51 г. и выше	41	20	$48,8 \pm 8,53$	24	9	$37,5 \pm 9,87$
Всего:	237	173		64	34	



Наши наблюдения показывают, что имеется весьма существенная разница в содержании АХ в крови у различных возрастных групп больных язвенной болезнью (см. табл. 3).

Эта зависимость особенно наглядно выступает, если сравнивать возраст до 30 и после 50 лет. Постепенное угасание с возрастом холинергической активности крови более выражено при язвенной болезни желудка. Что касается зависимости уровня содержания АХ в крови от пола больных, то можно отметить, что у мужчин несколько чаще встречается гиперацетилхолинемия, чем у женщин (соответственно  $59,6 \pm 7,15$  и  $35,3 \pm 11,58\%$ ). Эта разница в основном относится к пожилому возрасту и связана с желудочной локализацией.

Определение активности АХЭ у различных возрастных групп больных язвенной болезнью выявило ту же закономерность, как и по отношению к медиатору. Особенно падает активность АХЭ у больных в возрасте выше 50 лет. Идентичные данные получены и при изучении активности ХЭ.

Таблица 4

Активность АХЭ и ХЭ у различных возрастных групп больных

Возраст	Количество больных	Удельный вес больных с активностью					
		повышенной		нормальной		пониженной	
		число	%	число	%	число	%

Ацетилхолинэстераза

До 30 л.	82	57	$69,5 \pm 5,07$	13	$15,8 \pm 4$	12	$14,6 \pm 3,89$
31—40 л.	97	70	$72,2 \pm 4,55$	17	$17,5 \pm 3,84$	10	$10,3 \pm 3,09$
41—50 л.	32	12	$37,5 \pm 8,49$	13	$40,6 \pm 8,68$	7	$21,9 \pm 7,30$
Старше 50 л.	47	17	$36,2 \pm 7,00$	16	$34,0 \pm 6,90$	14	$29,8 \pm 6,67$

Холинэстераза

До 30 л.	82	27	$32,9 \pm 5,18$	27	$32,9 \pm 5,18$	28	$34,2 \pm 5,23$
31—40 л.	97	44	$45,4 \pm 5,05$	23	$23,7 \pm 4,31$	30	$30,9 \pm 4,69$
41—50 л.	32	9	$28,1 \pm 7,63$	13	$40,6 \pm 8,67$	10	$31,2 \pm 8,19$
Старше 50 л.	47	9	$19,1 \pm 5,73$	13	$27,7 \pm 6,52$	25	$53,2 \pm 7,27$



Понижение активности холинэстераз в молодом возрасте обычно наблюдалось при осложненных, тяжелых формах течения заболевания, где можно было говорить о суб- или декомпенсации холинергической реакции организма. В пожилом возрасте отмечено понижение активности ферментной системы при обычном и даже легком обострении заболевания.

Е. И. Самсон (1975) при исследовании нейрогуморальных нарушений у больных с осложненной формой течения язвенной болезни также наблюдала наряду с понижением концентрации АХ в крови снижение активности ферментов. Особенно выраженное подавление нейрогуморальной регуляции было отмечено при пилоростенозе и пенетрации.

#### АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДАВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При любом патологическом процессе с удлинением срока заболевания может измениться не только местная морфологическая картина, но и реактивность организма в целом. В свете сказанного представляет интерес изучение состояния холинергической медиации в зависимости от давности страдания. Наблюдения касаются 225 больных (54 — с желудочной локализацией язвенной болезни и 171 — двенадцатиперстной кишки), у которых нам удалось более точно установить давность язвенного анамнеза.

Таблица 5

Зависимость между уровнем ацетилхолинемии  
и давностью заболевания

Давность заболевания в годах	Общее количество больных	Количество больных с концентрацией АХ			Удельный вес лиц с гиперацетилхолинемией, %
		высокая	повышенная	нормальная	
До 2 лет	63	20	31	9	$85,7 \pm 4,41$
3—5 лет	53	22	19	12	$77,3 \pm 5,74$
6—10 лет	57	18	30	9	$84,2 \pm 4,83$
Выше 10 лет	52	11	15	25	$50,0 \pm 6,98$



Как видно из табл. 5, в пределах давности заболевания до 10 лет процент больных с активной холинергической реакцией в момент обострения заболевания мало различается. Однако при этом следует отметить, что при давности заболевания 3—5 лет относительно чаще, чем в других группах, встречаются случаи с высокой концентрацией АХ, хотя общее число больных с гиперацетилхолинемией (высокая и повышенная) даже несколько ниже. С удлинением срока болезни более 10 лет заметно снижается количество больных с повышенной АХ крови. Наши данные подтверждены наблюдениями З. А. Бондарь (1971) и др.

З. В. Беляева (1958) при делении язвенной болезни на три стадии — начальную, сформированную и далеко

Таблица 6

Зависимость между сроком заболевания и активностью АХЭ и ХЭ

Давность забо- левания	Кол- во боль- ных	Активность АХЭ и ХЭ						Уд. вес лиц
		повы- шена		нормаль- на		пониже- на		с повышенной активностью фермента, %
		язва жел.	дуод. язва	язва жел.	дуод. язва	язва жел.	дуод. язва	
Ацетилхолинэстераза								
До 2 лет	53	14	18	6	10	1	4	60,4±6,7
		32		16		5		
2—5 лет	61	7	37	5	7	—	5	72,1±5,7
		44		12		5		
5—10 лет	76	7	34	1	18	7	9	53,9±5,7
		41		19		16		
Старше 10 лет	49	5	16	—	19	2	7	42,8±7,1
		21		19		9		
Холинэстераза								
2 лета	53	7	10	6	11	8	11	32,1±6,4
		17		17		19		
2—5 лет	61	3	23	5	14	4	12	42,6±6,3
		26		19		16		
6—10 лет	76	5	23	3	23	7	15	36,8±5,5
		28		26		22		
Старше 10 лет	49	3	12	1	10	3	20	30,6±6,6
		15		11		23		



зашедшую — приходит к заключению, что наибольшее число больных с высоким АХ приходится на вторую стадию, в то время как в первой стадии повышение содержания медиатора носит умеренный характер.

Наибольшая активность АХЭ — ХЭ наблюдалась при сроках заболевания 2—5 лет; с удлинением язвенного анамнеза, при «застарелых» язвах, независимо от локализации активность АХЭ и ХЭ падает (см. табл. 6).

### **ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СИСТЕМОЙ АХ В КРОВИ И ХАРАКТЕРОМ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

Труд — одно из самых необходимых условий существования человеческого общества. Он является важным фактором, определяющим настроение людей, их эмоциональные проявления. От характера труда зависит и напряженность деятельности высшей нервной системы. С другой стороны, от тяжести труда зависит и интенсивность сокращений скелетной мускулатуры, связанная с выделением АХ. Учитывая взаимообусловленность всех этих моментов, представляет интерес выяснить, как при таком хронически рецидивирующем заболевании — язвенной болезни — характер выполняемой работы влияет на содержание парасимпатического медиатора.

Все больные были условно разделены на четыре группы. К первой отнесены люди, которые выполняют работу, связанную с физическим и эмоциональным напряжением: водители различных видов транспорта, трактористы, работающие у станков по изготовлению точных деталей, студенты и др. Именно эта группа людей составляет большинство среди больных язвенной болезнью (И. Л. Билич, 1967; Г. М. Сальникова, 1974, и др.).

Ко второй группе отнесены лица, занятые сравнительно тяжелым физическим трудом, но не связанным с эмоциональным напряжением.

Третья группа состояла из людей, выполнявших умственную работу без физического напряжения, и, наконец, к четвертой отнесены так называемые «прочие»: пенсионеры, домохозяйки и люди «легких профессий».

Как видно из табл. 7, первое место по удельному весу процента больных с гиперацилиемией зани-

Уровень содержания  
от характера

Характер труда

Физический +  
эмоциональный к  
понент . . . . .  
Физический . . . . .  
Умственный . . . . .  
«Прочие» . . . . .

мает первая гру  
вертая. Следует  
составу последн  
могло в известн  
водим наши наб

Больной М-в, 18  
язвенная болезнь д  
нервно-вегетативны  
цией желудка. При  
обостряющийся чер  
более нарушен сон  
ния весной и осен  
сестры и брат стр  
после поступления  
венной болезни его  
ными напитками.

Объективно-по  
женный красный  
ст., пульс 68 уда  
лородуodenальной  
секреция и кисло  
грубый утолщенный

Динамика

Дата  
исследования

8/XI  
18/XI  
30/XI



Таблица 7

уровень содержания ацетилхолина в крови в зависимости  
от характера трудовой деятельности

Характер труда	Общее количес- тво боль- ных	Ацетилхолин		Удельный вес лиц с повышенным АХ, %
		повы- шен	в нор- ме	
Физический + эмоциональный ком- понент . . . . .	110	88	22	$80,0 \pm 3,8$
Физический . . . . .	92	63	29	$68,5 \pm 4,8$
Умственный . . . . .	34	20	14	$58,8 \pm 8,4$
„Прочие“ . . . . .	35	17	18	$48,0 \pm 8,4$

мает первая группа, затем идут вторая, третья и чет-  
вертая. Следует, однако, учесть, что по возрастному  
составу последние две группы старше первых, что тоже  
могло в известной степени повлиять на результаты. При-  
водим наши наблюдения.

**Больной М-в**, 18 лет, каменщик по специальности. Диагноз:  
язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, стадия обострения,  
нервно-вегетативный тип течения с повышенной секреторной функ-  
цией желудка. При поступлении выраженный болевой синдром,  
обостряющийся через час-полтора после приема пищи. Из-за ночных  
болей нарушен сон. Болен 3 года. С тех пор регулярные обостре-  
ния весной и осенью. Имеется генетическая обусловленность: отец,  
сестры и брат страдают язвенной болезнью (спустя две недели  
после поступления больного госпитализирован с обострением яз-  
венной болезни его брат 22 лет). Курит, злоупотребляет алкоголь-  
ными напитками.

Объективно-повышенная эмоциональная возбудимость, выра-  
женный красный дермографизм. Кровяное давление 90/60 мм рт.  
ст., пульс 68 ударов в мин. Болезненность при пальпации в пи-  
лородуоденальной зоне. Повышены базальная и стимулированная  
секреция и кислотность желудочного сока. Рентгеноскопически:  
грубый утолщенный рельеф слизистой, эвакуация не нарушена,

Динамика содержания АХ, активности АХЭ и ХЭ

Дата исследования	АХ, мкг/мл	АХЭ, мг/мл/ч	ХЭ, мг/мл/ч
8/XI	342,0	68,0	27,2
18/XI	222,0	72,5	27,6
30/XI	109,0	42,0	28,8



перистальтика живая. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, асимметрична, с «нишей» у основания задней стенки. Смещаемость ограничена.

Как видно, в данном случае молодой возраст и сравнительно короткий анамнез заболевания обуславливают высокую нейрогуморальную активность. С наступлением ремиссии нормализовались АХ, АХЭ, а активность ХЭ осталась неизменной. Можно полагать, что у этого больного она существенного участия в регуляции уровня АХ не принимала. Особый интерес в данном случае представляет генетическая популяция: наличие язвенного анамнеза у многих членов семьи. В проявлении заболевания сыграл роль внешний фактор — злоупотребление с раннего возраста спиртными напитками и курением.

Больной Ф-ов Н. Ф., 58 лет, пенсионер. Диагноз: язвенная болезнь желудка, смешанного типа течения. Жалобы на постоянные боли в подложечной области, усиливающиеся через 30—40 минут после приема пищи, отрыжку, вздутие живота. Болен свыше 15 лет. За последнее время ежегодные рецидивы, чаще в осенне-зимний период. Секреция и кислотность желудка в пределах общепринятой нормы. Рентгеноскопически обнаружена «ниша»  $0,5 \times 0,5$  см в средней трети малой кривизны желудка. Эвакуация не нарушена.

Динамика содержания АХ, активности АХЭ и ХЭ

Дата исследов.	АХ, мкг/мл	АХЭ, мг/мл/ч	ХЭ, мг/мл/ч
27/XII	222	22,4	5,28
10/I	185	41,9	5,42

Как видно, в этом случае умеренное повышение АХ не сопровождалось адекватным повышением активности ферментов (диссоциация в холинергической системе). По мере затихания рецидива заболевания активность АХЭ повышается, ХЭ остается на низких цифрах. Значительное угнетение ХЭ, очевидно, в данном случае связано не с нарушением нейрогуморальной медиации, а с угнетением функции печени.



## УРОВЕНЬ АЦЕТИЛХОЛИНА КРОВИ И ВЫСОТА КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА

Взаимозависимость уровня АХ и кислотообразующей функции желудка установлена нами на основании параллельного исследования этих двух показателей у 232 больных (188 — язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 44 — желудка).

Таблица 8

Уровень ацетилхолина в крови и кислотности желудочного содержимого

Кислотность	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки				Язвенная болезнь желудка			
	общее кол-во больных	с повышен. АХ	с норм. АХ	удельный вес лиц с повыш. АХ, %	общее кол-во больных	с повышен. АХ	с норм. АХ	удельный вес лиц с повыш. АХ, %
Повышенная . . .	113	89	24	$78,5 \pm 3,84$	17	10	7	$58,8 \pm 11,93$
Нормальная или пониженная .	75	49	26	$65,3 \pm 5,49$	27	15	12	$55,5 \pm 9,57$
Всего . .	188	138	50		44	25	19	

Данные, приведенные в табл. 8, показывают, что при дуоденальной локализации язвы, протекающей с гиперхлоргидрией у 78,5% больных, наблюдается повышенное содержание медиатора. При нормальных и пониженных цифрах кислотности желудочного содержимого больные с повышенным АХ крови составили 65,3%.

При желудочной локализации заболевания существенной разницы в содержании медиатора при различной кислотообразующей функции желудка мы не смогли определить (соответственно 58,5 и 55,5%). Объяснение этому факту следует искать в разном генезе гиперхлоргидрии при дуоденальной и желудочной локализации заболевания.



Л. С. Бассалык, С. А. Мещерякова, М. Ю. Меликова (1970), изучая секреторную функцию желудка и содержание АКТГ у больных язвенной болезнью, пришли к выводу, что при дуоденальных язвах в фазе обострения и реже — ремиссии повышается АКТГ в плазме до  $1650 \pm 38$  мкг% при средней норме  $370 \pm 21,4$ . Это повышение коррелируется с высокой кислотообразующей функцией желудка. При желудочной локализации повышение в плазме АКТГ обнаружено только у части больных и не коррелировало с кислотностью желудочного содержимого. Авторы делают заключение, что наибольшие изменения резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной области бывают при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Возможно, в данном случае имеет значение перекрещивание в гипоталамусе нервного и гормонального пути воздействия на рецепторный орган — желудок.

При изучении взаимосвязи между содержанием АХ в крови и кислотности желудочного сока у 51 больного язвенной болезнью без учета локализации Д. Е. Альперн (1963) сделал заключение, что между этими двумя показателями не существует закономерной коррелятивной связи, но все же высокие концентрации АХ чаще сочетаются с гиперхлоргидрией.

Экспериментальными и клиническими работами Н. Kaleli и Н. Winterstein (1946); З. В. Довгань (1952), Е. П. Кулакова (1975) и др. установлена возможность обнаружить АХ в желудочном содержимом. Наши наблюдения показали, что количественное содержание ацетилхолиноподобных веществ в этом секрете зависит от характера патологического процесса. При язвенной болезни любой локализации, наряду с общей ацетилхолинемией, определяется более высокая концентрация медиатора в желудочном соке, чем при гастритах, особенно в первой фазе пищеварения.

При чрезмерно возбужденном состоянии слизистой оболочки желудка, главным образом при дуоденальной локализации язвенного дефекта с высокими цифрами кислотности, повышается содержание ацетилхолина и во второй фазе пищеварения. Эти данные созвучны с экспериментальными наблюдениями З. В. Довгань (1952), указывающими на выделение АХ в полость желудка преимущественно в нервнорефлекторной фазе

Сопоставление содержания ацетилхолина в крови и болевого симптома (по Альперну)

Интенсивность реакции на АХ	Общее число больных
+	29
+	10
+	12
+	

болевого синдрома положительная роль ацетилхолина в развитии синдрома, что Наряду с наблюдениями по и норадреналину

СОПОСТАВЛЕНИЕ С РЕНТГЕНОВОС

При язвенной болезни, в слесных признаках «ниши», особенно чаще всего у больных. Клиническая картина секреторной функции обострения клинических признаков заболевания и патогенеза локализации при целесообразном уровне Как между этими



Сопоставление содержания ацетилхолина в крови и болевого симптома (по Альперну)

Интенсивность реакции на АХ	Общее число больных	Число больных с болями
+	29	9
++	10	3
+++	12	6

секреции. Этот автор, а также К. М. Прощенко (1964) отмечают при язвенной болезни повышение содержания АХ в местной среде желудка.

Представляет интерес сопоставление содержания ацетилхолина в крови и болевого симптома. Мы воспользовались данными из монографии Д. Е. Альперна (1963). Они показывают, что при наличии

болевого синдрома у всех больных обнаружена в крови положительная реакция на АХ. В известной степени уровень ацетилхолинемии соответствовал тяжести болевого синдрома, что видно из приведенной таблицы.

Наряду с повышением АХ на высоте болей мы наблюдали повышение выделения с мочой адреналина и норадреналина.

**СОПОСТАВЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА В КРОВИ С РЕНТГЕНОВСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ**

При язвенной болезни, особенно двенадцатиперстной кишки, в случае наличия только косвенных рентгеновских признаков заболевания, при отсутствии симптома «ниши», основными критериями тяжести обострения чаще всего остаются только субъективные жалобы больных. Как известно, объективные методы исследования брюшной полости мало информативны. Изучение секреторной функции желудка не может служить критерием обострения язвенной болезни. В связи с этим клиницисты крайне нуждаются в дополнительных объективных критериях в суждении о тяжести рецидива заболевания, определения эффективности проведенной терапии и трудоспособности больных. Учитывая, что в патогенезе язвенной болезни и особенно при дуоденальной локализации повышению парасимпатической иннервации принадлежит особо важное значение, мы считали целесообразным сопоставить рентгеновские данные с уровнем концентрации АХ (см. табл. 9).

Как показали данные таблицы, особой зависимости между этими двумя показателями нет. Отсюда следует



Таблица 9

## Рентгеновские показатели и уровень ацетилхолинемии

Данные рентгеноскопии	Общее кол-во больных	Количество больных с концентрацией АХ			Процент повышен. АХ
		высокая	повышенная	нормальная	
Симптом „ниша“ . . .	118	35	56	27	$77,1 \pm 3,9$
Рубцевые изменения (косвенный симптом) .	119	36	46	37	$68,9 \pm 4,2$

полагать, что в случаях, трудных для решения вопроса о тяжести рецидива язвенной болезни и трактовки тактики поведения врача, определение содержания АХ в крови может служить существенным подспорьем особенно тогда, когда рентгеноскопия не может дать точного ответа о фазе заболевания.

#### ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ АДАПТАЦИЕЙ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ КРОВИ И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Наблюдениями Д. Е. Альперна (1963), В. П. Колодий (1952), З. В. Беляевой (1958) установлено, что при язвенной болезни соотношения между медиатором и гидролизующими его ферментами могут сложиться по-разному: начиная от полной компенсации — нормальной холинергической реакции крови до отрицательной, «нейрогуморальной анергии» (Д. Е. Альперн). Характер холинергической адаптации находится в зависимости от течения заболевания.

В наших наблюдениях при изучении возможных взаимоотношений в холинергической системе выявлены следующие варианты:

А. Между медиатором и АХЭ:

1. Высокие цифры содержания медиатора в крови сочетались с высокой активностью фермента (гиперергическая реакция).

2. Высокая или повышенная концентрация АХ и нормальная или неадекватно повышенная активность АХЭ (состояние субкомпенсации).



3. Физиологические соотношения между медиатором и ферментом (полная компенсация).

4. Подавленная холинергическая активность крови: концентрация АХ ниже контрольной нормы и низкая активность АХЭ (холинергическая анергия по Альперну).

5. У небольшой группы пациентов отмечено при нормальной концентрации АХ повышенная активность АХЭ.

Таблица 10

Частота отдельных соотношений между АХ—АХЭ

Соотношения между АХ—АХЭ	Язвенная болезнь			
	двенадцати- перстной кишки		желудка	
	коли- чество боль- ных	про- цент	коли- чество боль- ных	про- цент
Гиперергические . . . . .	112	56,0	27	46,5
Физиологические . . . . .	32	16,0	10	17,2
Суб- и декомпенсация . . . . .	37	12,0	11	19,0
Пониженная реакция . . . . .	10	11,5	2	3,4
Нормальный АХ, повышенная АХЭ	9	4,5	8	13,8

Как видно из таблицы, в фазе обострения заболевания более чем у половины больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и около половины больных с локализацией язвы в желудке отмечен гиперергический ответ крови.

Б. Соотношения между АХ и ХЭ приведены в табл. 11.

Как видно, активность ХЭ является мало информативным показателем холинергической адаптации. Взаимоотношения как между АХ и ХЭ, так и АХЭ и ХЭ могут складываться по-разному.

Данные о характере корреляции между общей клинической картиной болезни и состоянием холинергической адаптации приведены в табл. 12.



Таблица 11

Характер соотношений	Количество больных	Процент
Повышенные показатели АХ и ХЭ . . . . .	82	31,7
Повышенный АХ, нормальная ХЭ . . . . .	21	8,1
Повышенный АХ, пониженная ХЭ . . . . .	46	17,8
Нормальный АХ, нормальная ХЭ . . . . .	92	35,7
Нормальный АХ, пониженная ХЭ . . . . .	11	4,2
Нормальный АХ, повышенная ХЭ . . . . .	6	2,3
Всего . . . . .	258	99,8

Можно считать, что гиперергическая нейрогуморальная реакция несколько чаще встречается у мужчин при дуоденальной локализации болезни; преобладает возраст до 40 лет, давность заболевания до 10 лет. У большинства больных повышена секреторная функция желудка. Она примерно одинаково часто встречается при наличии рентгеновского симптома «ниши» и косвенных признаков язвенной болезни. Непосредственные результаты терапии у этой группы больных лучшие, чем в других группах. Это может служить косвенным показателем, что в момент обострения язвенной болезни активное состояние холинергической системы носит компенсаторный характер. В то же время оно является объективным показателем обострения заболевания.

В группах больных с субкомпенсированной и особенно декомпенсированной холинергической реакцией заболевание чаще протекало торпидно, со слабым, но стойким болевым синдромом. Относительно часто такая реакция наблюдалась у лиц с желудочной локализацией язвы, женского пола, возраста выше 50 лет, давности заболевания выше 10 лет.

Сравнительная ха  
ных группах 6

Показатели

Пол:

мужчины . . .  
женщины . . .Локализация язвы  
двенадцатиперст  
желудок . . . .

Возраст:

до 30 лет . . .  
31—40 лет . . .  
41—50 лет . . .  
старше 50 лет

Давность анамне

до 2 лет . . .  
2—5 лет . . .  
6—10 лет . . .  
свыше 10 летСекреторная фу  
желудка . . .

гиперхлоргид

нормохлоргид

гипохлоргидр

Рентгеновские  
«ниша» . . .

косвенные пр

Осложнения:

нарушения э

функции же

кровотечени

сопутств. хр

холецистит

другие заб

Непосредствен

таты терапи



Таблица 12

Сравнительная характеристика течения заболевания в различных группах больных по состоянию холинергической компенсации

Показатели	Об- щее кол-во боль- ных	В том числе больных				
		1-й гр. компен- сиров. гипер- ацетилхолинем.	2-й гр. физио- логич. ком- пенсация	3-й гр. суб- и декомпенсации	4-й гр. холин- анер- гии	5-й гр. АХЭ п. овыш.
Пол:						
мужчины . . . . .	213	122	32	35	10	14
женщины . . . . .	45	17	10	13	2	3
Локализация язвы . . . . .	258					
двенадцатиперстная кишка	200	112	32	37	10	9
желудок . . . . .	58	27	10	11	2	8
Возраст:	258					
до 30 лет . . . . .	82	49	11	13	2	7
31—40 лет . . . . .	97	64	14	10	3	6
41—50 лет . . . . .	32	12	6	9	4	1
старше 50 лет . . . . .	47	14	11	16	3	3
Давность анамнеза . . . . .	239					
до 2 лет . . . . .	53	29	11	9	1	3
2—5 лет . . . . .	61	37	9	7	1	7
6—10 лет . . . . .	76	41	14	16	2	3
свыше 10 лет . . . . .	49	19	7	15	6	2
Секреторная функция						
желудка . . . . .	214					
гиперхлоргидрия . . . . .	118	73	14	20	4	7
нормохлоргидрия . . . . .	70	33	15	12	5	5
гипохлоргидрия . . . . .	26	11	4	7	3	1
Рентгеновские симптомы	258					
„ниша“ . . . . .	134	68	23	28	3	12
косвенные признаки . . . . .	124	71	19	20	9	5
Осложнения:						
нарушения эвакуат. функции желудка . . . . .	10	2		6	2	
кровотечение . . . . .	7	3	2		1	1
сопутств. хронич. . . . .						
холецистит . . . . .	21	7	5	5	4	
другие заболевания . . . . .	14	5		7		2
Непосредственные резуль- таты терапии . . . . .	258					



Показатели	Об- щее кол-во боль- ных	В том числе больных				
		1-й гр. компен- сиров. гипер- ацетилхолинем.	2-й гр. физио- логич. ком- пенс.	3-й гр. суб- и декомпенсации	4-й гр. холин- ергич. анергии	5-й гр. повыш. АХЭ
хорошие . . . . .	171	115	28	16	1	11
удовлетворит. . . . .	61	19	10	21	5	6
незначительные . . . . .	19	5	3	7	4	
без изменений . . . . .	7	—	1	4	2	
Динамика холинергических реакций . . . . .	218	109	39	46	10	14
полная нормализация . .		41		13		11
понижение содержания АХ (частичная нормали- зация) . . . . .		35				
повышение активности АХЭ при нормальном ацетилхолине . . . . .		12	7		2	
норм. АХ (но осталась выше нормы активность АХЭ) . . . . .	—	—	—	17	—	
концентрация АХ повы- силась . . . . .	—	—	4	—	1	
без изменений по срав- нению с начальными дан- ными . . . . .		21	28	11	4	3
понижались АХ и АХЭ ниже нормы . . . . .				5		
повысились АХ и АХЭ .					3	

**ДИНАМИКА ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ КРОВИ,  
ПРОСЛЕЖЕННОЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ДВУХ-ТРЕХ РЕЦИДИВОВ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Представляет интерес выяснить, сохраняется ли у одного и того же субъекта стереотипная холинергическая реакция при всех рецидивах примерно одной и той же фазы заболевания. В этом аспекте были проведены динамические наблюдения у 35 пациентов на протяжении от одного до четырех лет.

У семи больных из указанного числа в течение всего времени, независимо от периода рецидива и ремиссии,

сохранял  
медиатор  
в стацио  
условиях  
нее норм  
ческую  
го дня.  
У дес  
мя сопро  
реакцией  
та. Все в  
нии опре  
торная ф  
хорошие  
У пят  
АХЭ при  
ный хара  
ма течен  
желудка,  
У послед  
ность ХЭ  
У пят  
ленно см  
цией. К  
вание пр  
ние, с уп  
И, на  
ли перех  
ной адап  
Выра  
солютны  
АХЭ, бы  
ства бол  
дива и с  
дом пер  
ных бол  
болями  
кратков  
сколько  
равнове  
При  
Боль  
певтическ  
5  
В-566



сохранялись физиологические взаимоотношения между медиатором и ферментом. Все они обычно поступали в стационар с нетяжелыми обострениями. В домашних условиях соблюдали режим питания, вели более или менее нормальный образ жизни. Выполняли легкую физическую работу в условиях нормированного рабочего дня.

У десяти пациентов рецидивы заболевания все время сопровождались гиперергической нейрогуморальной реакцией. Семь из них — водители городского транспорта. Все в возрасте до 40 лет. У 8 при каждом обострении определялся симптом «ниши», повышенная секреторная функция желудка. Терапия каждый раз давала хорошие или удовлетворительные результаты.

У пяти пациентов взаимоотношения в системе АХ — АХЭ при каждом рецидиве носили субкомпенсированный характер. У четырех из них была осложненная форма течения болезни: нарушение эвакуаторной функции желудка, сопутствующий холецистит, гепатохолецистит. У последних пациентов значительно снизилась активность ХЭ.

У пяти больных компенсированное состояние постепенно сменилось нейрогуморальной суб- и декомпенсацией. К этой группе относятся лица, у которых заболевание приняло вялое и вместе с тем более тяжелое течение, с упорными тупыми болями.

И, наконец, у остальных семи больных мы наблюдали переходы при повторных рецидивах как от нормальной адаптации к патологической, так и наоборот.

Выраженность холинергической реакции, то есть абсолютные цифры высоты концентрации АХ и активности АХЭ, была довольно динамична, менялась у большинства больных в зависимости от тяжести каждого рецидива и состояния общей реактивности больного в каждом периоде. Следует при этом отметить, что у отдельных больных при поступлении в стационар с острыми болями нарушения равновесия между АХ и АХЭ носили кратковременный характер, продолжались только несколько дней. По мере затихания болевого симптома равновесие АХ и АХЭ восстанавливалось.

Приводим несколько наблюдений.

Больная К-на, 18 лет, студентка, впервые поступила в терапевтическое отделение в 1963 г., где провела 40 дней. Диагноз:



язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, впервые выявленная, нейровегетативного типа течения, фаза обострения, повышенная секреторная функция желудка. Эффект терапии хороший: полностью исчез болевой синдром, обнаруженный при первичной рентгеноскопии «ниша» не определяется. Кислотность желудочного содержимого мало изменилась. Прибавила в весе на 4,4 кг. 7/II 1964 г. обследована амбулаторно, возобновились тупые боли. 7/III — рецидив заболевания, 12/IV 1965 г. состояние хорошее. Динамика АХ, АХЭ, ХЭ приведена на рис. 6.

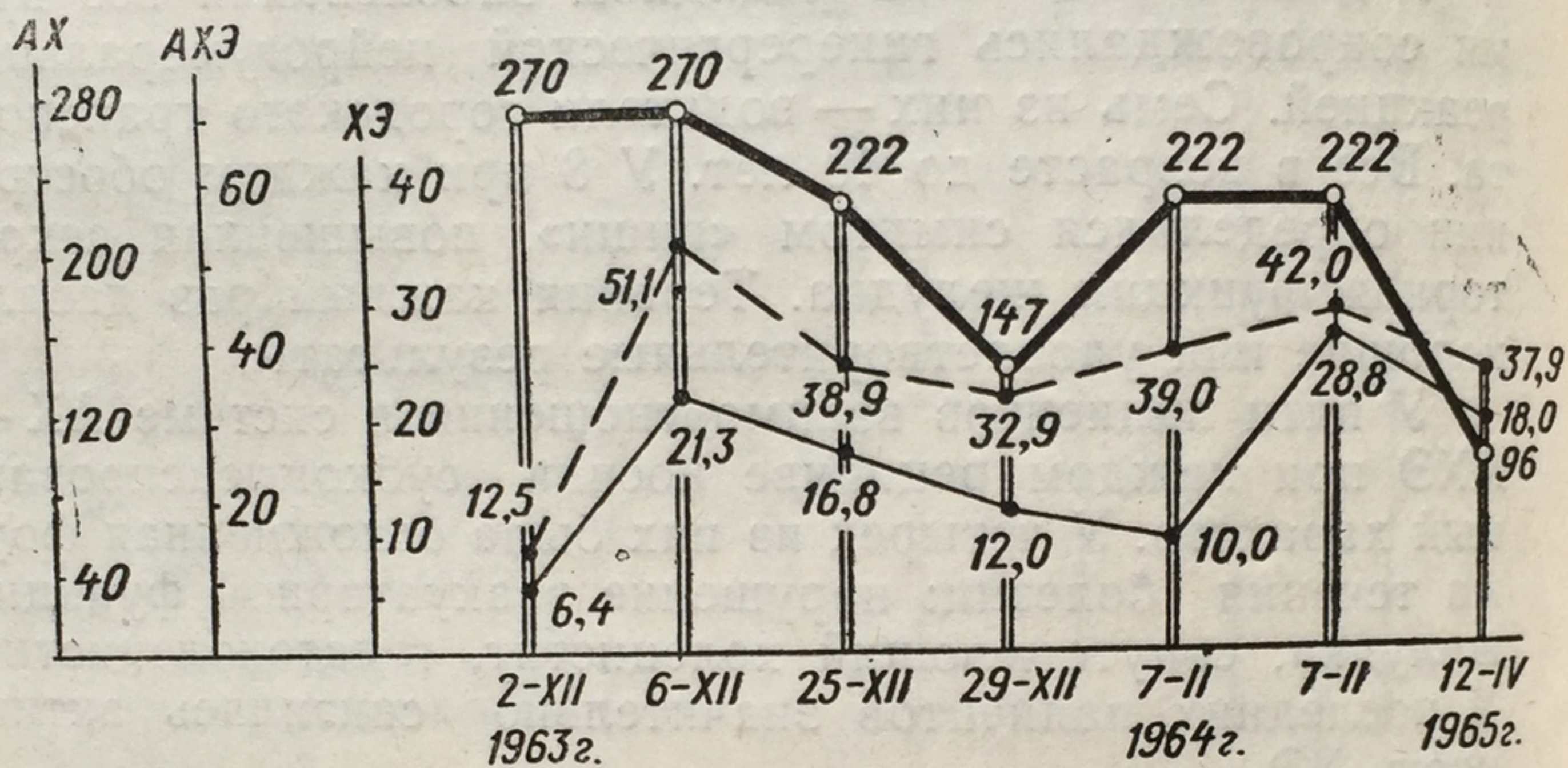


Рис. 6. Динамика АХ—АХЭ—ХЭ у больной К.  
— АХ ..... АХЭ — ХЭ

Как видно из кривой, в первый момент поступления в стационар при высоких цифрах АХ отмечается низкая активность АХЭ и ХЭ. В дальнейшем, в процес-

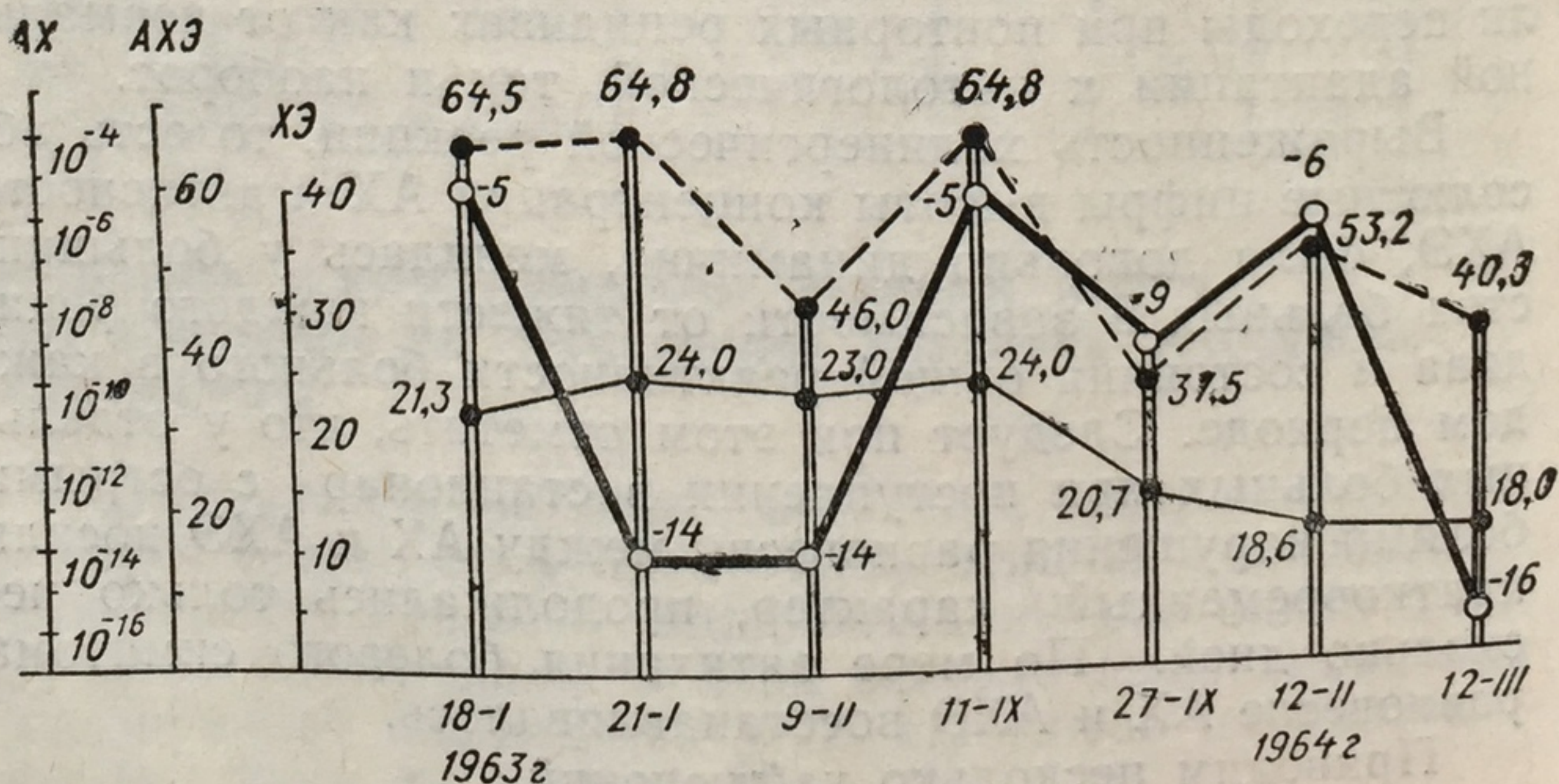


Рис. 7. Динамика АХ—АХЭ—ХЭ у больной Б.  
— АХ ..... АХЭ — ХЭ

се лечения, н  
ское состояни  
отношения во  
вождается по  
женным. В бл  
возвращаются  
ка ХЭ.

Б-ов А. Д., 3  
двенадцатиперстн  
тип течения. Бол  
дился на стацио  
мом. Возбудимый  
дает. В стацио  
вой синдром.

Как видно  
проводится  
ности АХЭ. Ин  
как и у больш  
а затем уже А

Ав-в Д. А., 5  
фический тип теч  
Он может служи  
ральной реакции  
блюдалось также  
до субнормальных  
текает на фоне в  
ной активности АХ

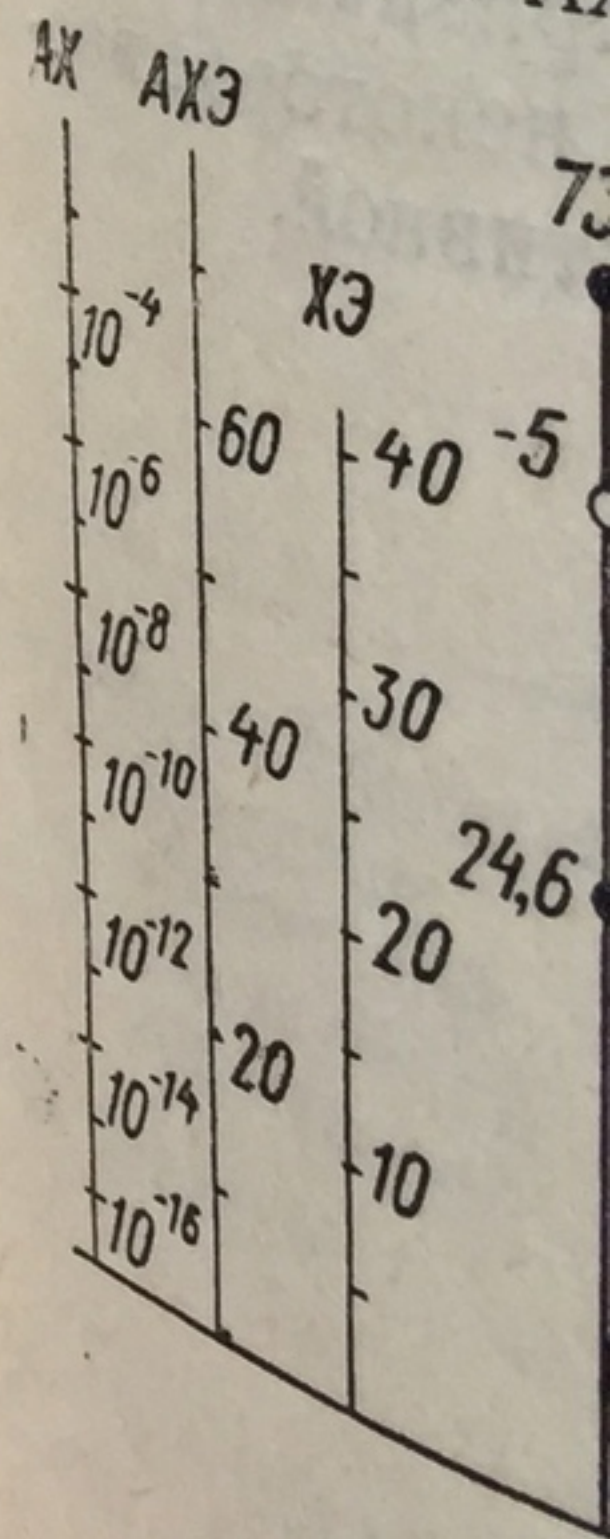


Рис. 8. Д



се лечения, наступает компенсированное гиперергическое состояние. При выписке физиологические взаимоотношения восстановлены. Повторный рецидив сопровождается повышением АХ и АХЭ, правда, менее выраженным. В благополучном периоде показатели опять возвращаются к норме. Менее закономерна динамика ХЭ.

Б-ов А. Д., 35 лет, водитель трамвая. Диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с частыми обострениями, смешанный тип течения. Болен около 10 лет. С 1963 по 1964 г. трижды находился на стационарном лечении с выраженным болевым синдромом. Возбудимый неуравновешенный тип. Дома режима не соблюдает. В стационаре сравнительно быстро удается купировать болевой синдром.

Как видно из кривой (рис. 7), каждый рецидив сопровождается повышением концентрации АХ и активности АХЭ. Интересно отметить, что у этого больного, как и у большинства других, снижается сначала АХ, а затем уже АХЭ.

Ав-в Д. А., 53 лет. Диагноз: язвенная болезнь желудка, трофический тип течения. Наблюдался нами в течение четырех лет. Он может служить примером постепенного угасания нейрогуморальной реакции с удлинением срока болезни. Одновременно наблюдалось также угасание кислотообразующей функции желудка до субнормальных цифр. При первом поступлении рецидив протекает на фоне высоких цифр содержания АХ в крови, повышенной активности АХЭ и ХЭ. Результаты терапии хорошие с трехлет-

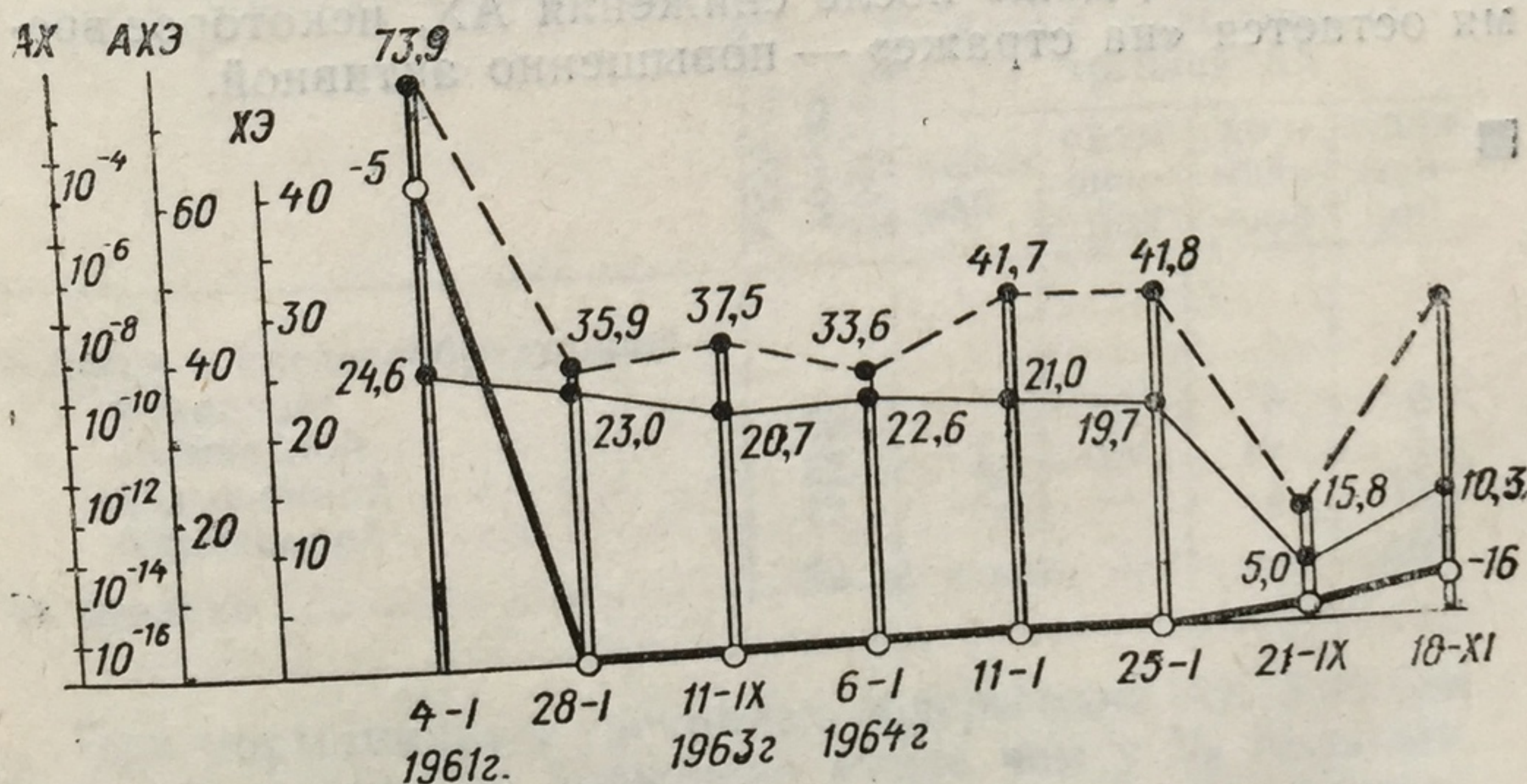


Рис. 8. Динамика АХ—АХЭ—ХЭ у больной Л.  
—АХ АХЭ —ХЭ



ней ремиссией. Следующее обострение развивается в условиях низкой холинергической активности, ремиссия не стойкая. Через 3 месяца больной вновь поступает с обострением (рис. 8).

Д-ва А. П., 49 лет. Диагноз: язвенная болезнь желудка, трофический тип течения. Заболевание все время протекало без холинергической активации крови (рис. 9).

АХ АХЭ

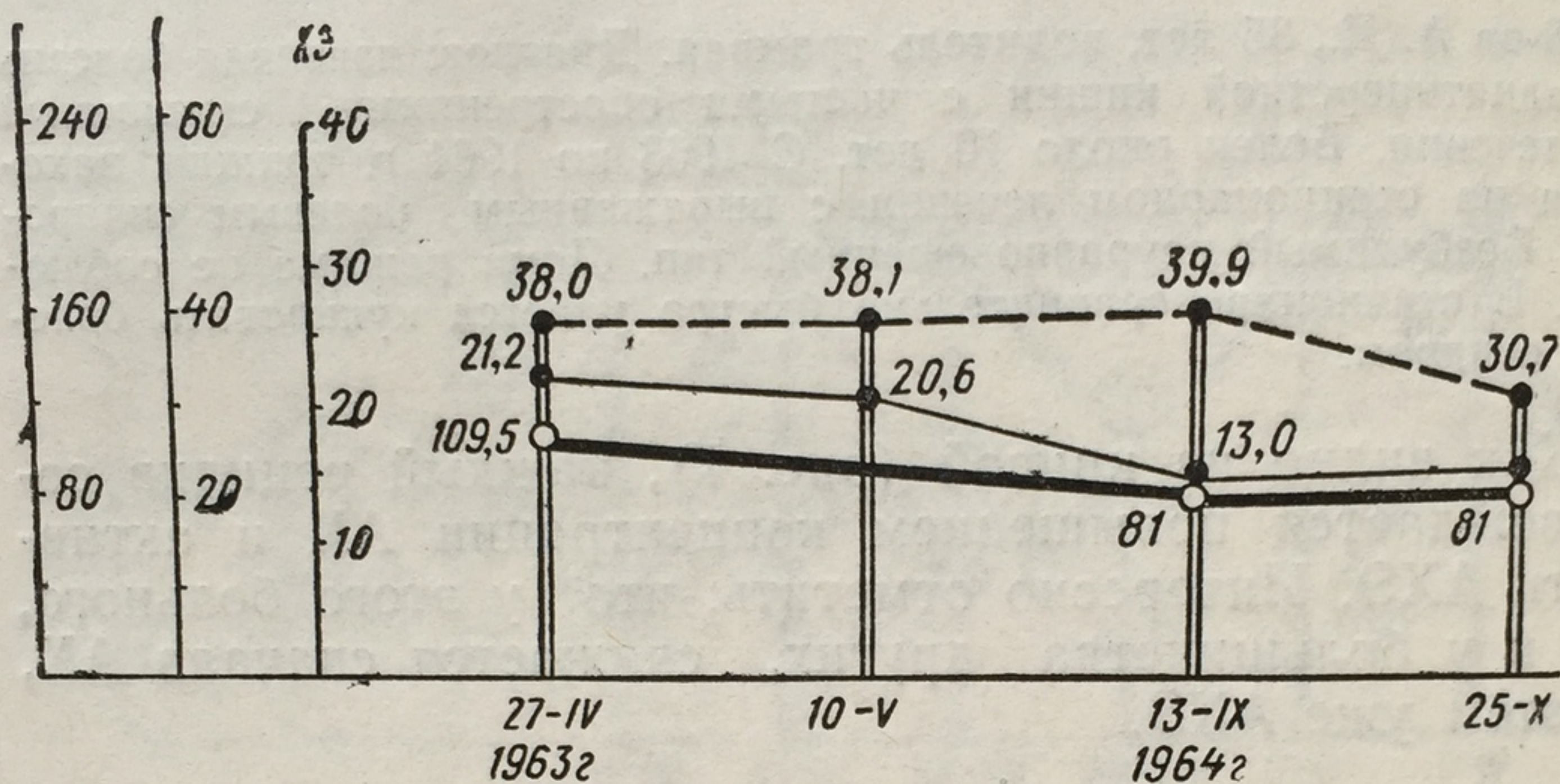


Рис. 9. Динамика АХ—АХЭ—ХЭ у больной Д.  
— АХ ..... АХЭ — ХЭ

Приведенные примеры дают основание считать, что гиперергическая реакция холинергической системы является прогностически благоприятным признаком. Активность АХЭ, даже после снижения АХ, некоторое время остается «на страже» — повышено активной.

Глава 6

АКТИВНОСТЬ ХО  
ПРИ ГАСТРИТАХ

Какова же  
при других заб  
хронического га  
ответа на этот  
АХ—АХЭ—ХЭ  
и 52—раком ж  
щей функции  
группу с нормал  
жимого (20 чел  
(12). Соответст  
ние АХ и актив

Уровень содер

Гастриты с кислото  
функцией:  
нормальной  
повышенной  
пониженной  
Рак желудка

При нормал  
было незначи  
у всех осталь  
ленной нормы



## Глава 6

### АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГАСТРИТАХ И РАКЕ ЖЕЛУДКА

Какова же активность холинергической системы при других заболеваниях желудка: различных формах хронического гастрита и раке желудка? Для получения ответа на этот вопрос мы изучали состояние системы АХ — АХЭ — ХЭ у 64 больных хроническим гастритом и 52 — раком желудка. По состоянию кислотообразующей функции желудка больные были разделены на группу с нормальной кислотностью желудочного содержимого (20 человек), повышенной — (32) и пониженной (12). Соответственно этим группам изучались содержание АХ и активность ферментов (см. табл. 13).

Таблица 13

Уровень содержания АХ при гастритах и раке желудка

	Общее кол-во больных	В том числе с концен- трацией АХ			
		высо- кой	повы- шен- ной	нор- маль- ной	пони- жен- ной
Гастриты с кислотообразующей функцией:					
нормальной . . . . .	20		6	8	6
повышенной . . . . .	32	1	18	12	1
пониженной . . . . .	12	—	—	1	11
Рак желудка . . . . .	52	—	2	—	50

При нормацидных гастритах содержание АХ в крови было незначительно повышено менее чем у  $\frac{1}{3}$  больных. У всех остальных оно колебалось в границах установленной нормы или было несколько ниже ее. Среднее



содержание АХ составило  $137 \pm 2,32$  мкг/мл. При гастритах с повышенной секреторной функцией желудка преобладает увеличенное содержание медиатора, т. е. реакция АХ почти такая же, как при язвенной болезни, только количественно менее выражена. Высокие цифры АХ — 342 мкг/мл — отмечены у одного больного, который неоднократно поступал к нам в клинику с резко выраженным болевым синдромом. Чаще всего обострение связано с погрешностями в диете и злоупотреблением алкоголем. Одновременно во время болевого приступа у больного определяли повышенное содержание адренергических веществ в моче.

При пониженной секреторной функции желудка в основном характерно уменьшение содержания АХ. Подобная реакция отмечена у 50 из 52 больных раком желудка.

Соотношения между медиатором и ферментами гидролиза приведены в табл. 14.

Таблица 14

Соотношения между АХ—АХЭ—ХЭ при гастритах и раке желудка

	Характер соотношений между АХ—АХЭ—ХЭ			
	физиологический	гиперергический	суб- и декомпенсированный	анергический
Гастрит с кислотообразующей функцией:				
нормальная . . . . .	14	4	2	—
повышенная . . . . .	12	18	2	—
пониженная . . . . .	6	—	6	—
Рак желудка . . . . .	—	2	12	38

Как видно из таблицы, при гастритах с нормальной кислотообразующей функцией желудка у большинства больных сохраняется нормальное состояние в холинергической системе; при повышенной оно напоминает соотношения при язвенной болезни; при пониженной — у половины больных сохранился физиологический тип и у половины — подавленный.



При опухолях желудка у двух больных умеренное повышение АХ сопровождалось увеличением активности АХЭ, у 12 отмечена декомпенсированная реакция (низкие цифры фермента при нормальном содержании АХ), а у остальных 38 — холинергическая анергия.

При гастритах с гипохлоргидрией и раке желудка значительно понижена и активность ХЭ, что, очевидно, может свидетельствовать о заинтересованности печени.

Результаты наших наблюдений не противоречат имеющимся данным в литературе (Д. Е. Альперн, 1963; С. М. Рысс, 1966; О. Л. Гордон, В. Н. Василук, 1969; Л. И. Геллер и Л. И. Котова, 1970; О. Д. Кушманова, Р. К. Букач и Т. И. Днепровы, 1975, и др.).

О. Д. Кушманова и соавт., основываясь на наблюдениях за 130 больными с секреторной недостаточностью, отмечают снижение АХ и АХЭ при этом заболевании, причем наибольшее снижение имело место у мужчин в возрасте 40—49 лет, у женщин — 20—39 лет. С нарастанием длительности заболевания усугубляется подавление функции холинергической системы. Параллельно отмечено у 30 больных повышенная экскреция с мочой катехоламинов. Эти данные подтверждены авторами функциональными пробами: глазосердечным рефлексом, рефлексом Ашнера — Даньини, Чермака, ортостатическим рефлексом, преобладанием белого дермографизма. Наши наблюдения также дают нам основание считать, что при гастритах с секреторной недостаточностью и опухолях желудка преобладает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Установленные различия в нейрогуморальной реактивности организма при различных патологических состояниях желудка могут помочь в их дифференциальной диагностике. Учитывая, что для злокачественной опухоли желудка характерна холинергическая анергия, следует иметь в виду, что больные язвенной болезнью желудка с подобной реакцией должны находиться на учете в группе повышенного риска перерождения язвы.





## Глава 7

### КОРРЕГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ КРОВИ

Большая распространенность язвенной болезни, отсутствие возможности применения каузальной терапии заставляют клиницистов постоянно искать более эффективные методы лечения и профилактики. Предложено много методов и комплексов противоязвенных средств, и все же на сегодняшний день нельзя предпочесть какой-либо способ терапии. Ни один из предложенных методов не способен в подавляющем большинстве случаев привести к полному излечению больного. Причины этого следует, очевидно, искать в том, что, несмотря на достигнутые советскими и зарубежными учеными успехи в области изучения этиологии и патогенеза язвенной болезни, все же в этом вопросе имеется еще много «белых пятен». В то же время эффективная терапия может быть обеспечена только при полном понимании механизма развития патологического процесса.

Если проследить способы терапии больных язвенной болезнью в историческом аспекте, то ясно видно, что эволюция учения о терапии проделала такой же путь, как и эволюция учения об этиологии и патогенезе данного заболевания.

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения язвенной болезни, все же основным в терапии этого страдания были и остаются лечебное питание, антацидные и спазмолитические препараты. Однако в настоящее время несколько шире, чем в начальном периоде, понимается механизм их действия. В частности, по-новому, согласно исследованиям последних лет (А. А. Покровский, 1974; А. П. Нестерова и др., 1974) рассматривается механизм действия некоторых пищевых продуктов и лечебных диет. Так, например, лечебное дей-

ствие молока при  
с тем, что в нем  
вещества, котор  
фармакологическ  
сочетание витами  
зрения восполнен  
тод воздействия  
щеварительной  
процессы в цел  
также разнообра

Известный те  
указывал: «За  
в которых орга  
но, уравнивши  
(«Клинические

Руководству  
болезнь» (М. Я.  
тике при назна  
пий всегда учи  
ния заболевания

Не останавли  
эффективности  
дем наши наб  
влияния отдель  
ергическую ме

Всех больн  
пии мы условн  
группа пациен  
чением гангли  
екции витами  
с ганглиоблок  
внутривенные  
мин РР). Чет  
ших различными  
терапию, котор  
ная диета, ан  
идет под рубр

Выбор на  
вет возражен  
витаминов В  
противоязвен  
летий, и, не  
«модных» фа



ствие молока при язвенной болезни связывают отчасти с тем, что в нем содержатся симпатически действующие вещества, которые дополняют антивагусный эффект фармакологических средств. Правильное рациональное сочетание витаминов в диете важно не только с точки зрения восполнения их запаса в организме, но и как метод воздействия на функциональную деятельность пищеварительной системы, обменные и нейрогуморальные процессы в целом организме. Эти суждения касаются также разнообразных фармакопрепаратов.

Известный терапевт А. А. Остроумов еще в 1895 г. указывал: «Задача клиники — выяснение тех условий, в которых организм может функционировать правильно, уравнивать болезненные расстройства органа» («Клинические лекции», М., с. 110).

Руководствуясь правилом «лечить больного, а не болезнь» (М. Я. Мудров), мы в своей ежедневной практике при назначении комплекса противоязвенной терапии всегда учитываем индивидуальный характер течения заболевания.

Не останавливаясь подробно на общеклинической эффективности отдельных комплексов лечения, приведем наши наблюдения по изучению корригирующего влияния отдельных медикаментозных средств на холин-ергическую медиацию.

Всех больных по применявшимся комплексам терапии мы условно разделили на четыре группы. Первая группа пациентов получала комплекс терапии с включением ганглиоблокаторов. Вторая — подкожные инъекции витамина В<sub>1</sub> в отдельности или в сочетании с ганглиоблокаторами и другими витаминами. Третья — внутривенные вливания никотиновой кислоты (витамин РР). Четвертая группа состояла из лиц, получавших различные фармакопрепараты или только базисную терапию, которая была назначена всем группам (лечебная диета, антациды, спазмолитики). Эта группа у нас идет под рубрикой «прочие».

Выбор нами ганглиоблокаторов, очевидно, не вызовет возражений и покажется оправданным. Что касается витаминов В<sub>1</sub> и РР, то они вводятся нами в арсенал противоязвенной терапии в течение нескольких десятилетий, и, несмотря на появление все новых и новых «модных» фармакопрепаратов, мы, учитывая и сравни-



вая общеклинический эффект, считаем нецелесообразным отказаться от них. Именно поэтому нам было особенно важно получить патогенетическое обоснование к их назначению (З. И. Малкин, 1952; З. И. Малкин и сотр.; 1969; К. А. Маянская и М. Х. Чудина, 1944; И. Л. Билич и соавт.; 1948, 1959, 1961, 1966, 1975, 1977. В. Ф. Богоявленский, 1966, А. Г. Опарин и Р. М. Газизов, 1976 и др.).

### ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМПЛЕКСА ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ

У большинства больных применением ганглиоблокирующей терапии при неосложненной язвенной болезни удалось вызвать быстрое купирование болевого синдрома. Однако следует указать, что в определенном проценте случаев после исчезновения боли быстро появлялись вновь, даже в период продолжения терапии. Что касается длительности ремиссии, то, по данным повторного поступления больных в стационар и диспансерного обслуживания, мы не можем отметить больших преимуществ ганглиоблокирующей терапии по сравнению с другими методами лечения.

Коррелятивное влияние ганглиоблокаторов на холинергическую систему крови изучалось на 60 больных, из которых 48 страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 12 — язвенной болезнью желудка. Мужчин было 50 человек, женщин — 10. 32 человека были в возрасте 18—30 лет, 13 — 31—40 лет, 6 — 41—50 лет, 9 — старше 50 лет.

Исследования АХ, АХЭ и ХЭ проводились до назначения терапии и через 12—30 дней после ее применения. У каждого больного проведено от 2 до 4 наблюдений. В комплекс терапии включался один из ганглиоблокаторов: 25 мг гексометона два раза в день подкожно или 10 мг дикалина три раза в день перорально, или инъекции 1,5%-ного ганглерона по 2 мл два раза в день.

Исходная высокая концентрация АХ была отмечена у 22 человек, что составляет по удельному весу из расчета на 100 больных  $36,7 \pm 6,22\%$ ; с повышенными показателями ацетилхолина оказался 21 больной ( $35,00 \pm$

$\pm 6,15\%$ ); у 17 человек в концентрации. После лечения с только 6 больных с умеренно повышено сколько увеличилось у 21 больного из э. начально высокая все-таки она осталась человек исходно-но чения несколько умень. Заметно выросл содержанием меди  $\pm 6,50\%$ ). Средняя объекте составлял ния —  $1 \cdot 10^{-10}$  г/мл лечения и после л. Уменьшение чи АХ после терапии

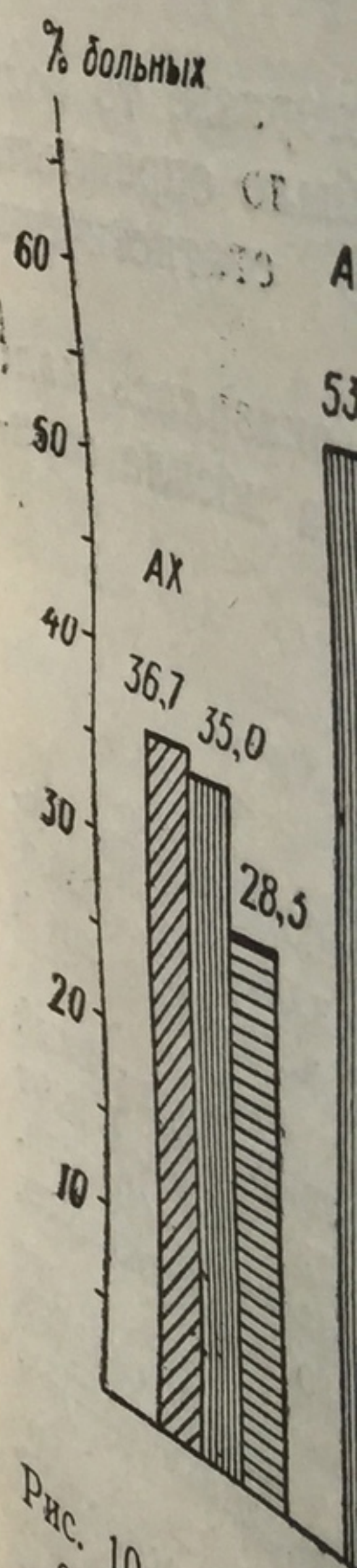


Рис. 10. Динамика АХ в крови с включением ганглиоблокаторов



$\pm 6,15\%$ ); у 17 человек ( $28,30 \pm 5,82\%$ ) особых изменений в концентрации медиатора не найдено.

После лечения с высокой ацетилхолинемией осталось только 6 больных ( $10,0 \pm 3,87\%$ ), количество больных с умеренно повышенным содержанием АХ даже несколько увеличилось — 24 вместо 21 ( $40,00 \pm 6,32\%$ ). У 21 больного из этой группы хотя и снизилась первоначально высокая или повышенная концентрация АХ, все-таки она осталась выше нормального уровня. У 3-х человек исходно-нормальное содержание в процессе лечения несколько увеличилось.

Заметно выросло количество больных с нормальным содержанием медиатора — вместо 17 стало 30 ( $50,0 \pm 6,50\%$ ). Средняя реакция на биологическом тест-объекте составляла до лечения  $1 \cdot 10^{-7}$  г/мл, после лечения —  $1 \cdot 10^{-10}$  г/мл; методом Хестрина — 223,4 мкг/мл до лечения и после лечения — 161,6 мкг/мл (рис. 10).

Уменьшение числа случаев с высокой концентрацией АХ после терапии, а также увеличение числа случаев

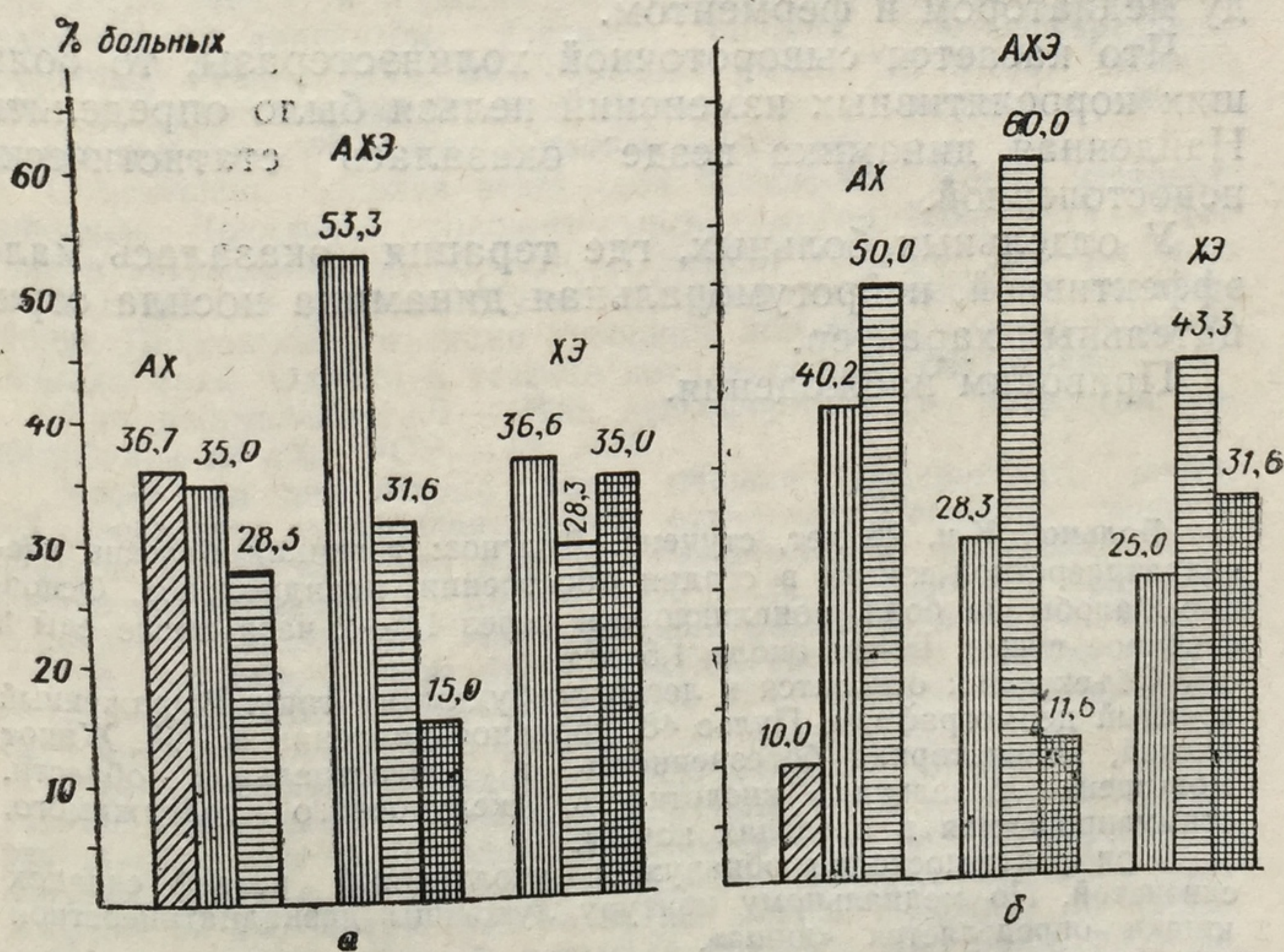


Рис. 10. Динамика АХ—АХЭ—ХЭ до применения комплекса терапии с включением ганглиоблокаторов (а); (б) — после применения.



с нормальным содержанием АХ статистически достоверно ( $t > 2,5$ ).

Динамика активности АХЭ в процессе лечения ганглиоблокаторами выглядела следующим образом: при поступлении в стационар у 32 больных ( $53,30 \pm 6,44\%$ ) активность была повышена, у 19 ( $31,60 \pm 6,00\%$ ) была нормальной и у 9 ( $15,00 \pm 4,86\%$ ) понижена (см. рис. 10). После проведенного курса терапии активность фермента осталась повышенной у 17 ( $28,30 \pm 5,82\%$ ), нормальной у 36 ( $60,00 \pm 6,32\%$ ) и сниженной у 7 ( $11,60 \pm 4,13\%$ ).

Положительная динамика АХ и АХЭ в основном шла параллельно. Если до лечения компенсированная нейрогуморальная реакция определена у 45 больных, у 7 — субкомпенсированная и у 8 — декомпенсированная, то после курса лечения она осталась декомпенсированной только в 3 случаях и в 4 — субкомпенсированной. К последним относятся два человека, у которых декомпенсированная реакция сменилась субкомпенсированной. Во всех остальных случаях наступило равновесие между медиатором и ферментом.

Что касается сывороточной холинэстеразы, то больших коррелятивных изменений нельзя было определить. Найденная динамика везде оказалась статистически недостоверной.

У отдельных больных, где терапия оказалась малоэффективной, нейрогуморальная динамика носила отрицательный характер.

Приводим наблюдения.

Больной К-н, 26 лет, студент. Диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, перидуоденит. Основные жалобы на боли, появляющиеся через 1,5—2 часа после еды и в ночное время. Болен около 1,5 лет.

Объективно: относится к легко возбудимому типу. Выраженный красный дермографизм. Пульс 48, кровяное давление 100/65. Живот мягкий, пальпаторная болезненность в эпигастриальной области. Повышена базальная кислотность желудочного содержимого, стимулированная в пределах нормы.

При рентгеноскопии обнаружен утолщенный рельеф складок слизистой. По медиальному контуру луковицы двенадцатиперстной кишки определяется «ниша».

Терапия. Диета № 1 «б», антациды, гексометон, перорально 1/4%-ный раствор новокаина. Через 15 дней после начала лечения боли продолжают. Назначены дополнительно внутривенные влива-

ния никотиновой  
прошли. Рентгено

Соответствие  
тины изменяет  
из приведенн

Дата анализа	АХ, г/мл
18/XII	1.10
30/XII	1.10
14/I	След
18/I	След

Больная А-  
желудка, гастри  
лена 29/IX 1964  
отделение с д  
состояние. Рез  
дома был де  
за эти два год  
Объективно  
напряжен. Лок  
кина в эпигаст  
рвота с кисло  
120/60. Подкож  
сняли боли.  
При посту  
моглобин — 12  
Через два  
6/X переведена  
дикалин 10 ма  
постепенно усп  
в палате с вы  
жалобы на ре  
гастральной об  
сменяются бол  
Рентгеноск  
ровные, эвакуа  
ристалтика не  
контур желудка  
желудка по ма  
типерстной киш  
ко ограничена  
нен контрастом  
кого кишечника



ния никотиновой кислоты. Состояние постепенно улучшилось, боли прошли. Рентгеноскопически симптом «ниши» не определяется.

Соответственно с динамикой общеклинической картины изменяется и холинергическая реакция, что видно из приведенной таблицы.

Динамика АХ—АХЭ—ХЭ

Дата анализа	АХ, г/мл	АХЭ, мг/мл/ч	Х, мг/мл/ч	Терапия	Результаты
18/XII	$1 \cdot 10^{-5}$	49,9	33,2	—	—
30/XII	$1 \cdot 10^{-5}$	30,1	30,8	Гексометон	Боли продолжают
14/I	Следы	33,2	29,9	Никотин.	Боли исчезли
18/I	Следы	39,0	30,8	кислота	»

Больная А-ч., 20 лет, студентка. Диагноз: язвенная болезнь желудка, гастрит, перигастрит, реактивное состояние. Была доставлена 29/IX 1964 г. в порядке неотложной помощи в хирургическое отделение с диагнозом: язвенная болезнь, предперфоративное состояние. Резкие боли, многократная рвота. По словам больной, дома был дегтеобразный стул. Больна язвой желудка с 1962 г., за эти два года были многократные обострения.

Объективно. Больная ведет себя беспокойно. Живот несколько напряжен. Локальный положительный симптом Блюмберга — Щеткина в эпигастральной области. В момент осмотра дважды была рвота с кислым запахом. Пульс 120 уд. в мин., кровяное давление 120/60. Подкожные инъекции атропина, папаверина кратковременно снимали боли. Однако в течение ночи вела себя беспокойно.

При поступлении: Л — 5800, лейкоформула без патологии; гемоглобин — 12 г%, РОЭ — 19 мм/ч.

Через два дня острые боли прошли, прекратилась рвота. 6/X переведена в терапевтическое отделение. Назначена терапия: дикалин 10 мг три раза в день, солянокислый папаверин. Боли постепенно успокоились. 13/X и 17/X после конфликта с больными в палате с выраженной эмоциональной реакцией опять появились жалобы на резкие боли; рвота, напряжение мышц живота в эпигастральной области. В последующем дни полного благополучия сменяются болями и наоборот.

Рентгеноскопия: желудок опущен, складки слизистой тонкие, ровные, эвакуация свободная. Привратник открывается сразу. Перистальтика несколько вялая. Отмечается нечеткость и неровность контура желудка на небольшом участке в средней трети тела желудка по малой кривизне на задней стенке. Луковица двенадцатиперстной кишки обычной формы, с ровными контурами, несколько ограничена в смещаемости. Дистальный отдел длительно заполнен контрастом с грубыми складками. Выраженная дискинезия тонкого кишечника.



Дата	АХ, мкг/мл	АХЭ, мг/мл/ч	ХЭ, мг/мл/ч	Время исследования
2/XI	131,2	20,9	12,4	Период утихания боли Во время приступа боли
14/XI	342,0	31,3	12,6	
21/XI	330,0	30,3	5,1	

Заметим, что в дни, когда у больной был выраженный болевой синдром, особенно в день поступления, ка-  
чественная реакция на содержание катехоламинов в  
моче была резко положительная. Можно полагать, что  
в данном случае увеличение концентрации АХ частично  
связано с выраженным реактивным состоянием, по-  
скольку, как показывает рентгеноскопия, особых боль-  
ших деструктивных изменений в желудке, которые мог-  
ли бы говорить об обострении язвенной болезни, не  
найденны.

#### ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА В<sub>1</sub> НА АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ АХ — АХЭ — ХЭ

Создание рациональных диетических режимов, ви-  
таминизирование пищевых продуктов привели к тому,  
что в настоящее время редко встречаются случаи вы-  
раженного экзогенного а- и гиповитаминоза. Больше  
значение в настоящее время имеют эндогенные гипови-  
таминозы, связанные с различными заболеваниями.  
В связи с этим интерес к витаминам нарастает в ас-  
пекте возможности использования их фармакодинами-  
ческого действия.

Обширная биологическая роль витаминов в оксиде-  
дукционных процессах, с которыми связаны и нейрогу-  
моральная реакция организма, равно как и тесная взаи-  
мозависимость между функцией системы пищеварения  
с балансом отдельных витаминов, в частности В<sub>1</sub> и РР,  
заставляет предположить возможность существования  
некоторой связи между дефицитом в них и патогенезом  
язвенной болезни и других заболеваний пищевари-  
тельной системы.

Еще в 1934 г. Б. Минц обнаружил, что при раздра-  
жении холинергических нервов выделяется не только  
АХ, но и тиамин — витамин В<sub>1</sub>. Аналогичные резуль-

таты наблюдали  
жении блуждаю-  
тоянца (1939),  
(1946), Е. Б.  
И. П. Гаран  
А. Adrial, J. B  
тиамина сказ  
лизе АХ, он у  
1946).

Механизм  
зывается с его  
превращения  
мин принимае  
гласно экспе  
(1951), дейст  
мости эффек  
димости к дей  
повышает.

У полови  
чении ими 5  
шение кисло  
рефлекторно  
усиления па

Аналоги  
нерва вызв  
ние этим  
холина и  
слежено 32  
венной бо  
кишки. Ср  
Возраст бо  
5; 41—50 л

У 31 бо  
и у одно  
У 9 боль  
чением г  
комплекс  
тотерапии

Исход  
6 боль  
(43,80 ±  
После ку  
мия у 8



таты наблюдали F. Wyss и A. Muralt (1944) при раздражении блуждающего нерва сердца. Работы X. С. Кош-тоянца (1939), И. Н. Книпста (1946), Н. Н. Аносова (1946), Е. Б. Бабского и П. Ф. Минаева (1948), И. П. Гараниной (1951), E. Abderhalden (1941), A. Adrial, J. Blaisot (1953) и др. показали, что действие тиамин-АХ, он угнетает активность ХЭ (И. Н. Книпст, 1946).

Механизм усиления синтеза АХ под влиянием В<sub>1</sub> связывается с его действием как кокарбоксилазы на пути превращения пировиноградной кислоты. Тем самым тиамин принимает участие в ацетилировании холина. Согласно экспериментальным данным И. П. Гараниной (1951), действие тиамин-АХ зависит от исходной возбудимости эффекторного органа: при высокой исходной возбудимости к действию АХ тиамин снижает ее, при низкой — повышает.

У половины наших больных при ежедневном получении ими 50 мг тиамин-бромата наблюдалось повышение кислотообразующей функции желудка в нейрорефлекторной фазе, что может служить показателем усиления парасимпатического эффекта.

Аналогичность действия витамина В<sub>1</sub> и блуждающего нерва вызывает интерес выяснить, как курсовое лечение этим витамином отражается на динамике ацетилхолина и гидролизующих ферментов. Всего было прослежено 32 больных. Два человека из них страдали язвенной болезнью желудка и 30 — двенадцатиперстной кишки. Среди больных было 6 женщин и 26 мужчин. Возраст больных: 20—30 лет — 9 человек; 31—40 лет — 5; 41—50 лет — 6; 51—60 лет — 12.

У 31 больного — течение заболевания неосложненное и у одного осложнено сопутствующим холециститом. У 9 больных терапия витамином В<sub>1</sub> сочеталась с назначением ганглиолитиков, у 8 — с другими витаминами комплекса В (В<sub>12</sub>, В<sub>2</sub>, РР); у остальных — только с диетотерапией и режимом.

Исходный уровень концентрации АХ был высоким у 6 больных ( $18,70 \pm 6,80\%$ ), повышенным — у 14 ( $43,80 \pm 8,77\%$ ) и у 12 — нормальным ( $37,50 \pm 8,55\%$ ). После курса лечения отмечена высокая ацетилхолинемия у 8 больных ( $25,00 \pm 7,65\%$ ), повышенная — у 12.



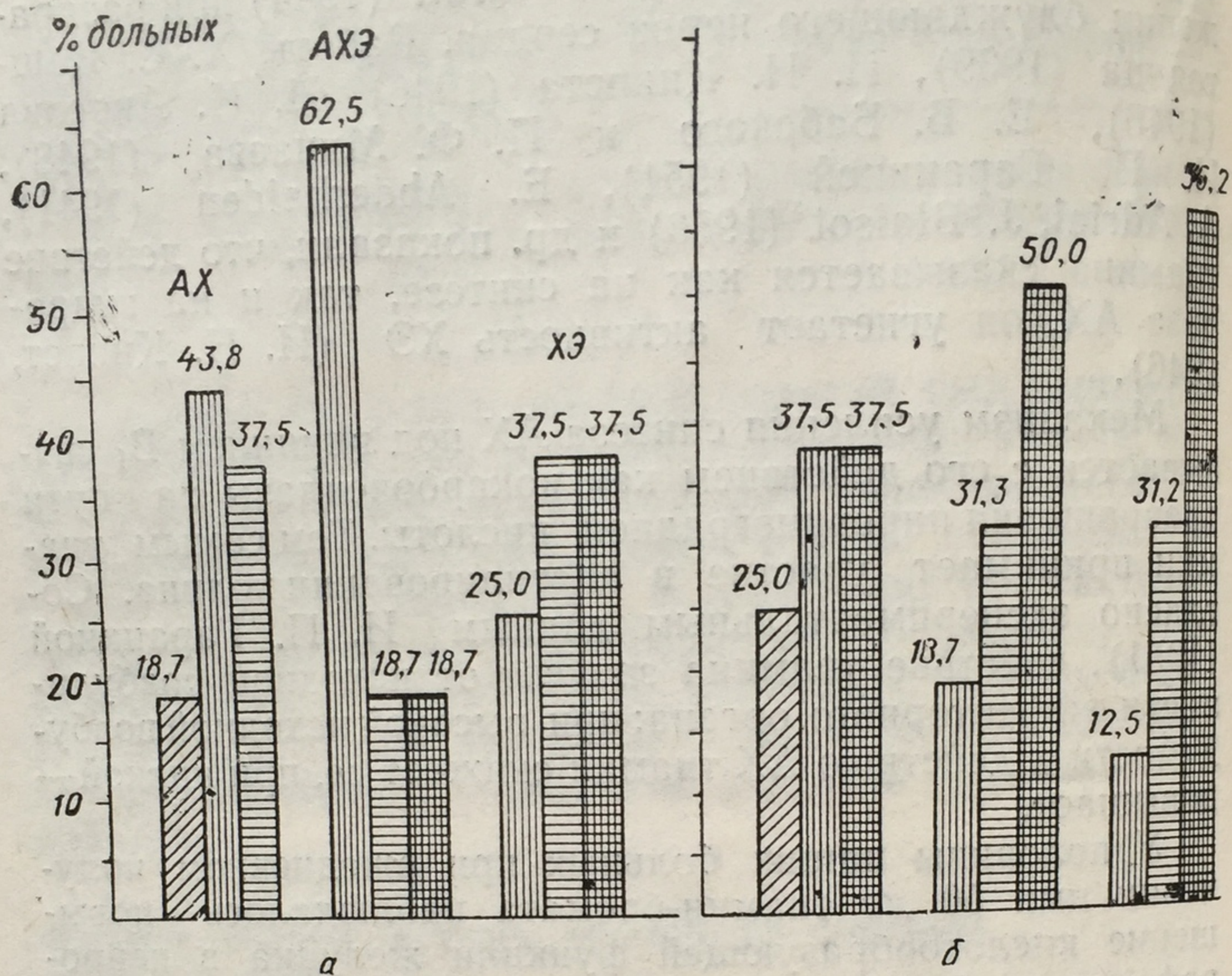


Рис. 11. Динамика АХ—АХЭ—ХЭ до применения комплекса терапии с включением витамина В<sub>1</sub> (а); (б) — после применения.

( $37,50 \pm 8,55\%$ ) и у такого же количества больных — нормальные цифры содержания ацетилхолина (рис. 11). Достоверного различия в содержании ацетилхолина до и после лечения мы не получили.

Повышенная активность АХЭ первоначально оказалась у 20 больных ( $62,50 \pm 8,58\%$ ), нормальная — у 6 ( $18,70 \pm 6,89\%$ ) и пониженная — также у 6. После лечения повышенная активность энзима констатирована только у 6 ( $18,70 \pm 6,89\%$ ), нормальная — у 10 ( $31,30 \pm 8,20\%$ ) и пониженная — у 16 ( $50,00 \pm 8,84\%$ ). Следовательно, после лечения мы получили достоверное снижение числа больных с повышенной активностью АХЭ и увеличение числа больных с подавленной активностью фермента.

Что касается ХЭ, то статистически достоверных изменений в ее активности до и после лечения нам не удалось отметить. В данном случае число больных с по-

давленной акт  
( $37,50 \pm 8,55\%$ )  
Таким обра  
свидетельству  
курсовом при  
комплекс прот  
имеет тенден  
щих ферменто  
Это дейст  
компонентов  
зано, что неко  
ют противопо  
нетающее вл  
циях терап  
тельное возд  
реакции дал  
эффектом те  
удовлетвори  
приведем на

Больной  
надцатиперстн  
Жалобы  
ложечной обл  
после приема  
с 1959 года.  
стали сильне  
ное, чаще  
Объекти  
грудной кле  
115/70. Язы  
болезненна  
Реакция  
Гемогло  
димый тип  
зальной ки  
Рентген  
зистой деф

Дата  
анализа

6/1  
8/1  
22/1  
22/11



давленной активностью фермента повысилось от 12 ( $37,50 \pm 8,55\%$ ) до 18 ( $56,20 \pm 8,77\%$ ).

Таким образом, данные, которыми мы располагаем, свидетельствуют о том, что в большинстве случаев при курсовом применении тиамин-бромата, включенного в комплекс противоязвенной терапии, ацетилхолинемия не имеет тенденции к понижению. Активность гидролизующих ферментов снижается.

Это действие мы относим за счет  $B_1$ , а не других компонентов терапии, поскольку нами уже было показано, что некоторые из них (ганглиоблокаторы) обладают противоположным эффектом. Кроме того, это угнетающее влияние  $B_1$  сохраняется при любых комбинациях терапии. Необходимо иметь в виду, что отрицательное воздействие  $B_1$  на динамику нейрогуморальной реакции далеко не всегда совпадало с недостаточным эффектом терапии: у 26 больных из 32 был получен удовлетворительный и хороший эффект. Для примера приведем наблюдение.

**Больной Н-в**, 35 лет, токарь. Диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии рубцевания.

Жалобы при поступлении 2/I 1964 г.: постоянные боли в подложечной области, усиливающиеся в ночное время, изжога, рвота после приема пищи. Периодические боли в желудке отмечает с 1959 года. К врачам не обращался. За последние 2 месяца боли стали сильнее и чаще, появилась рвота. Курит. Питание нерегулярное, чаще всухомятку.

Объективно. Подкожный жировой слой слабо развит. Органы грудной клетки без изменения. Пульс 72, кровяное давление 115/70. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий. Пальпация болезненна в подложечной области.

Реакция на кровь в кале положительная. Гемоглобин 15 г%, лейкоцитоз — 5600, РОЭ — 3 мм/ч. Возбудимый тип кислотности желудочного содержимого, с высокой базальной кислотностью.

Рентгеноскопия: желудок нормотоничен, ровный; складки слизистой деформированы, утолщены, перистальтика глубокая. Эвакуация нормальная.

Дата анализа	АХ, мкг/мл	АХЭ, мг/мл/ч	ХЭ, мг/мл/ч
6/I	342	66,9	18,4
8/I	270	53,6	18,4
22/I	300	31,5	10,8
22/II	147	32,2	16,8 (амбулаторн.)



куация своевременная. Луковица двенадцатиперстной кишки слегка деформирована, неровна, болезненна. Смещаемость достаточная.

Терапия: диета № 1, инъекция атропина (платифиллина), витамин В<sub>1</sub>. Если на 5—6-й день стали уменьшаться, на 9-й исчезли. Выписан в хорошем состоянии. Прибавил в весе на 2,7 кг.

В данном случае, несмотря на хороший клинический эффект, уровень содержания АХ при выписке остается высоким, снизилась активность холинэстераз. Только через месяц после окончания курса терапии наступила нормализация холинергической системы.

Результаты наших наблюдений свидетельствуют, что нельзя назначать витамин В<sub>1</sub> всем больным без учета характера течения заболевания. Этот витамин должен найти свое применение в противоязвенном комплексе терапии в случаях, протекающих с пониженной общей и холинергической реактивностью организма, и при наличии дефицита в нем, что соответствует трофическому типу течения заболевания преимущественно в пожилом возрасте.

Патогенетически обусловленное применение В<sub>1</sub> в комплексе с другими витаминами и спазмолитическими средствами, по нашим многолетним наблюдениям, вполне себя оправдывает.

#### **ВЛИЯНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ВИТАМИНА РР) НА АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ АХ—АХЭ—ХЭ**

В доступной нам литературе мы встретили только единичные работы, касающиеся взаимосвязи нейругуморальной системы с другим витамином комплекса В — РР. Экспериментальные опыты на мышах Р. Rosenberg, J. Coon (1960) показали, что корамин и его продукт метаболизма в организме никотинамид оказывают защитное действие при интоксикациях фосфорорганическим веществом ЭФН (этил-4-нитрофенилтионобензол-фосфата). В опытах витамин РР и корамин защищали ХЭ крыс от инактивирующего действия ЭФН. Особенно хорошее действие витамин оказывал при комбинации с атропином. В этом аспекте действие никотиновой кислоты напоминает ганглиоблокатор гексаметоний (С. Н. Голиков, В. И. Розенгарт, 1964). Подобный эффект мы наблюдали в условиях клиники при отравлении фосфорорганическими веществами. Присоединение ни-



котиновой кислоты к ваголитическим препаратам при этой интоксикации потенцировало их действие (Ю. В. Смирнов, 1977).

Согласно современным представлениям, в сложном процессе восприятия и трансформации возбуждения АХ вступает во взаимодействие с различными реактивными группами, находившимися в составе белков, в частности с тиоловыми соединениями (Х. С. Коштоянц, Т. М. Турпаев, 1946; М. Е. Райскина, 1962 и др.). Известно, что активность синтезирующего АХ фермента — холинацетилазы и гидролизующих ферментов — холинэстераз связана с наличием в их структуре тиоловых групп. В частности, сульфгидрильная форма глутатиона (восстановленная фракция — ГВ) играет большую роль в сохранении активности АХЭ и ХЭ, в то время как дисульфидная форма (окисленная — ГО) эту активность блокирует (D. Nachmansohn, E. Lederer, 1939). Наши наблюдения 1964—1967 гг. по изучению взаимосвязи между витамином РР, глутатионом и холинергической системой показали, что витамин увеличивает содержание ГВ, что в свою очередь повышает активность АХЭ. Субкомпенсированное и декомпенсированное состояния холинергической реакции крови сопровождаются высоким содержанием ГО. У этих же больных отмечен дефицит в содержании самого витамина РР, который является основной составной частью НАД и НАДФ. Все эти наблюдения могут служить косвенным доказательством, что РР является активатором холинэстераз.

Участие никотиновой кислоты в нейрогуморальной регуляции подтверждается также тем, что она способна мобилизовать симпатический эффект и обладает спазмолитическим действием (З. И. Малкин и сотр., 1942, 1947; В. И. Нестеров, 1948; Ю. Ф. Домбровская, 1948; Л. А. Лушникова, 1952, и др.).

По данным М. Г. Валеевой (1964), этот витамин снижает действие освободившихся гистаминергических субстанций при аллергических состояниях.

А. Г. Опариным и Р. М. Газизовым (1976) установлено, что никотиновая кислота оказывает благоприятное влияние на обнаруженную ими энзимопатию, в частности на изоспектр ЛДГ, МДГ, аспаргата, эстераз, ЩФ и КФ. Это может служить показателем положительного



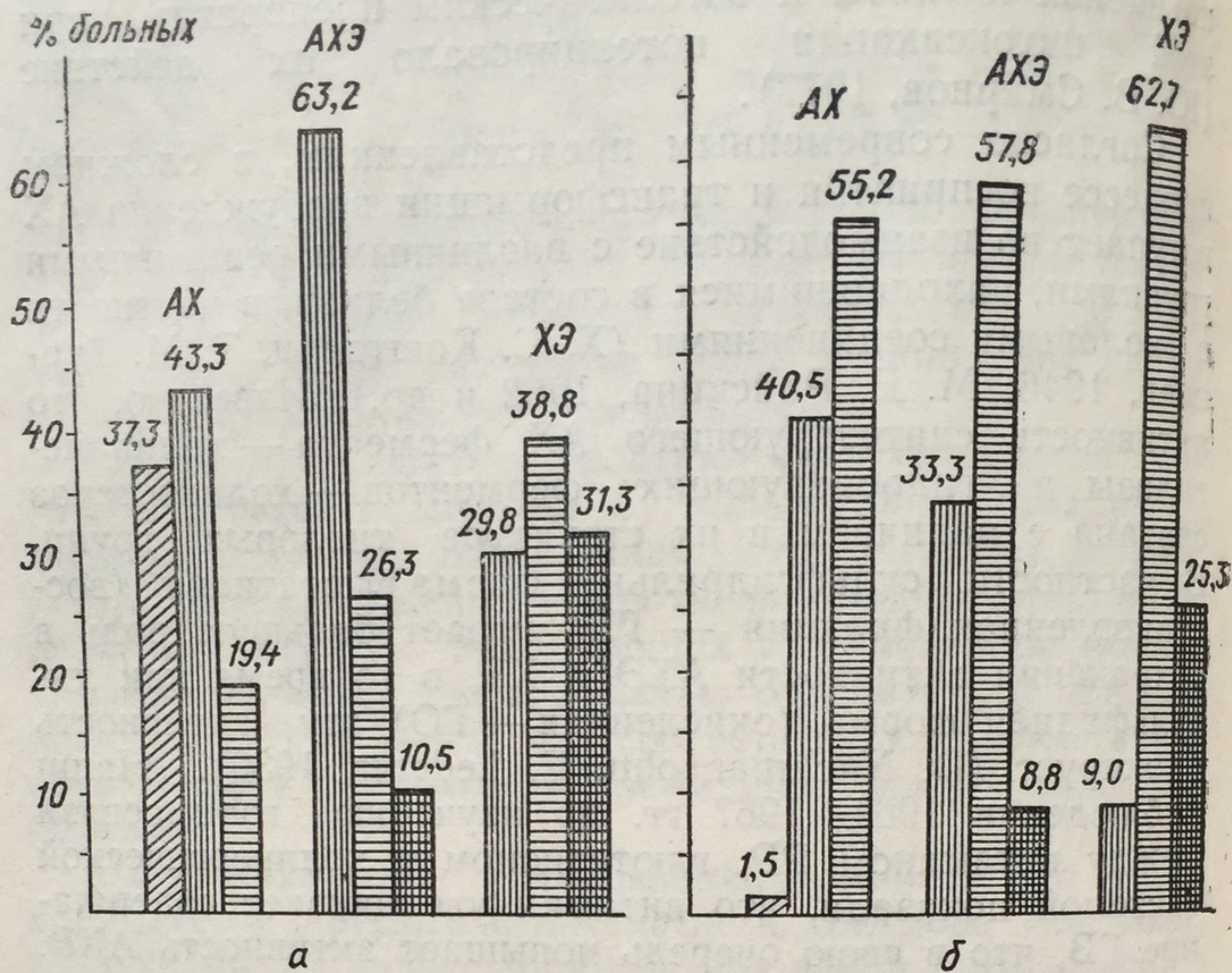


Рис. 12. Динамика АХ—АХЭ—ХЭ до применения комплекса терапии с включением витамина РР (а); (б) — после применения.

действия на функцию печени. РР снижает клеточную проницаемость (И. Л. Билич, Б. С. Березовский, 1959).

Вопрос о целесообразности применения никотиновой кислоты в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на сегодняшний день полностью не решен. В этом разделе мы не будем останавливаться на мнениях отдельных клиницистов. Мы только укажем, что наш личный опыт по применению никотиновой кислоты в течение нескольких десятков лет дает возможность прийти к заключению, что во многих случаях она оказывает хороший эффект. При сравнительно одинаковых сроках лечения и правильном подборе больных показатели, полученные нами в отношении исчезновения основных признаков обострения — болей, диспептических явлений, рентгеноскопического симптома «ниши», при применении никотиновой кислоты и ганглиолитиков одинаковы. Однако мы еще раз хотим подчеркнуть, что применение как ганглиолитиков, так и никотиновой кис-



лоты должно сочетаться с другими терапевтическими мероприятиями, учитывая индивидуальное течение заболевания.

Влияние комплекса терапии, где одним из основных компонентов является никотиновая кислота, на вагусную медиацию изучено у 57 больных, из которых 10 страдали язвенной болезнью желудка и 47 — язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Среди больных было 11 женщин и 46 мужчин. Возраст больных примерно такой же, как у предыдущей группы.

Состояние компенсации в холинергической системе нами установлено у 44 пациентов этой группы, причем у 36 реакция носила гиперергический характер, в 8 случаях соотношения между АХ — АХЭ — ХЭ были физиологические. В 6 случаях констатировано субкомпенсированное и в 7 — декомпенсированное состояние.

Первоначально высокая концентрация АХ была у 25 больных ( $37,3 \pm 5,90\%$ ), повышенное содержание АХ — у 29 ( $43,3 \pm 6,05\%$ ). После лечения высокий АХ определен у одного больного, повышенные цифры у 27 лиц ( $40,5 \pm 5,99\%$ ) и у 39 ( $55,2 \pm 5,34\%$ ) АХ оказался нормальным (см. рис. 12).

Исходно повышенная активность АХЭ была установлена у 36 больных ( $63,2 \pm 6,38\%$ ). Активность в пределах установленной нами нормы была у 15 ( $26,3 \pm 5,80\%$ ) и у 6 ( $10,5 \pm 3,30\%$ ) — пониженная, в двух случаях при повышенном АХ. В конце лечения активность АХЭ осталась повышенной у 19 ( $33,3 \pm 6,24\%$ ), нормальной — у 33 ( $57,8 \pm 6,50\%$ ) и пониженной у 5 ( $8,8 \pm 3,70\%$ ). Во всех случаях динамика достоверна.

В отличие от первых двух групп в данном случае получена достоверная положительная динамика и в активности ХЭ. Процент больных с нормальной активностью ХЭ повысился с  $38,8 \pm 5,95\%$  до  $62,7 \pm 5,90\%$ . Уменьшилось число лиц с подавленной ХЭ (соответственно  $31,3 \pm 5,65\%$  и  $28,3 \pm 5,49\%$ ).

Приводим наблюдение.

Больная И-ва, 30 лет, машинистка. Диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. Нейровегетативный тип течения. Жалобы на постоянные ноющие боли в подложечной области, периодически они принимают приступообразный острый характер с иррадиацией в спину. Из-за ночных болей плохо спит. Больна около 10 лет. Повышена кислотность желудочного



содержимого во всех фазах секреции. Рентгеноскопически отмечено понижение тонуса желудка, грубый, утолщенный рельеф слизистой. Луковица двенадцатиперстной кишки обычной формы с «нишей» у основания медиального кармана.

Терапия: лечебная диета, антациды, первые 4 дня атропин, внутривенные вливания 100 мг никотиновой кислоты 1%-ного раствора. Результаты терапии хорошие: через 3 дня после начала терапии боли и изжога уменьшились, исчезли в конце первой декады.

Дата анализа	АХ, мг/мл	АХЭ, мг/мл/ч	ХЭ, мг/мл/ч
4/IV	$1 \cdot 10^{-4}$	48,0	27,5
13/IV	$1 \cdot 10^{-9}$	38,0	23,8
26/IV	$1 \cdot 10^{-12}$	38,2	23,7

Больная А-ва, 20 лет, студентка. Диагноз: язвенная болезнь желудка, впервые выявленная, смешанного типа течения. Несмотря на хорошее состояние после месячного пребывания в клинике, показатели содержания АХ и АХЭ остаются несколько повышенными. Спустя 19 дней после выписки из стационара они нормализовались, что видно из приведенной таблицы.

Дата анализа	АХ, мкг/мл	АХЭ, мг/мл/ч	ХЭ, мг/мл/ч
30/X	222	55,5	21,8
18/XI	185	48,4	20,7
27/XI	177	45,4	18,6
16/XII	147	38,6	17,8

Резюмируя приведенные выше данные, можно утверждать, что, согласно нашим наблюдениям, при применении всех комплексных методов терапии у большинства больных наступает нормализация холинергической функции крови.

Если принять за эталон для сравнения результатов первую группу больных, леченных ганглиоблокирующими средствами, как уже установленными холинолитиками, то можно считать, что по своему действию на нормализацию уровня ацетилхолина в крови, а также на активность гидролизующих его ферментов никотиновая кислота им не уступает. Последняя оказывает лучшее, чем ганглиолитики, нормализующее действие на ХЭ, что, вероятно, можно увязать с улучшением функции печени.

Эти данные, наряду с положительными сдвигами в общеклинической картине, дают нам полное основание



считать, что включение никотиновой кислоты в противоязвенный комплекс терапии вполне обоснованно, тем более, что нами определен у 85% больных язвенной болезнью и гастритом с секреторной недостаточностью дефицит РР в организме. Свойство витамина повышать кислотообразующую функцию желудка касается только второй — нейрогуморальной фазы секреции и наблюдается далеко не у всех больных.

Витамин В<sub>1</sub> часто повышает содержание АХ в крови и подавляет активность АХЭ.

Мы не останавливались подробно на четвертой группе, которая получала так называемый «прочий» комплекс терапии. В основном он состоял из лечебной диеты, антацидов и спазмолитических средств. Его нормализующее влияние на нейрогуморальный процесс было несколько слабее действия комплексов с включением ганглиоблокаторов и витамина РР.



ХЭ,  
мг/мл/ч  
27,5  
23,8  
23,7

ХЭ,  
мг/мл/ч  
21,8  
20,7  
18,6  
17,8

ые, можно у  
дениям, при пр  
терапии у бол  
ация холинергич  
ения результато  
глиоблокирующе  
ми холинолитика  
действию на пор  
ови, а также на  
нгов никотиновой  
казывает лучше  
йствие на ХЭ, что  
м функции пищева  
ыми сдвигами в  
ное основани



## Глава 8

### СЕРОТОНИНОВЫЙ ОБМЕН ПРИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДКА

За последние десятилетия нарастает интерес к исследованию роли серотонина в механизме развертывания отдельных патологических процессов в организме, в том числе пищеварительной системе.

Тот факт, что 90% СТ образуется в желудочно-кишечном тракте, позволяет предположить участие амина в регуляции функции этой системы в норме и патологии. Имеются мнения, что в процессе пищеварения может принимать участие как СТ общего кровотока, так и местно выделившийся амин из стенки желудка. Об этом свидетельствует увеличение содержания СТ в стимулированном желудочном соке (Л. П. Гроховский, 1970; Л. С. Бассалык и Л. А. Кованова, 1972; И. Д. Френкель, И. В. Комиссарова, 1975, и др.), в крови воротной вены после приема пищи (Р. П. Лебедева и Н. Н. Лебедев, 1972).

Имеются указания о влиянии СТ на моторную и секреторную функции желудка. Рядом экспериментальных работ установлено, что СТ стимулирует перистальтическую деятельность кишки. Степень этой стимуляции находится в прямой зависимости от дозы введенного или эндогенного СТ (Е. Bülbring, R. C. Lin, 1957; Е. Bülbring, A. Crema, 1958; B. I. Haverback, J. D. Davidson, 1958; Н. Н. Лебедев, 1967).

По данным Е. Schmid и др. (1960), предшественник СТ 5-гидроокситриптофан (5-НТФ) вызывает сокращение изолированного сегмента желудка. Точкой приложения действия амина и его предшественников, по мнению Е. Bülbring и R. C. Lin (1957), являются барорецепторы слизистой оболочки желудка и кишечника, на которые он оказывает сенсibiliзирующее воздействие.

И. Д. Френкель, ваясь на данные лении моторики шечника больщ дающийся из кого.

Не меньши СТ в секретор чался в экспе содержания от уровнем содер ного ответа не роль одного из дение является щеварения (И.

Л. Л. Гречи серотонина в д дочную секрец держением пеп (1967) обнару слизистой обол на выделение подтверждается Р. И. Поляк (1 наблюдениям Р антагонистов С таноламидбима резкое увеличен дочном соке в фазе секреции. 0,1N соляной к сы истощение ции аргентоф сходна с той, к

Несмотря н клинические н на выработку мнений (Л. Л.

Если учест том, что СТ у слизи, мукопр о защитной ро



И. Д. Френкель, И. В. Комиссарова (1975), основываясь на данных литературы, предполагают, что в усилении моторики желудка и нижележащих отделов кишечника большую роль играет «местный» СТ, освобождающийся из энтерохромаффинных клеток Кульчицкого.

Не меньший интерес представляет выявление роли СТ в секреторной функции желудка. Этот вопрос изучался в эксперименте и в клинике путем сопоставления содержания отдельных элементов желудочного сока с уровнем содержания СТ в нем и в крови. Однако полного ответа не получено. Еще не ясно, играет ли СТ роль одного из пусковых механизмов или его освобождение является результатом начавшегося процесса пищеварения (И. Д. Френкель, И. В. Комиссаров, 1975).

Л. Л. Гречишкин (1967) при внутривенной перфузии серотонина в дозе 10 мкг/мин отметил скудную желудочную секрецию с низкой кислотностью и высоким содержанием пепсина и слизи. R. Menguy и A. Thompson (1967) обнаружили усиление продукции мукопротеидов слизистой оболочкой желудка. Угнетающее действие СТ на выделение желудком соляной кислоты и пепсина подтверждается также в работах А. А. Фишера и Р. И. Поляк (1971), Ш. М. Магомедова (1973) и др. По наблюдениям R. H. Resnick, S. J. Gray (1962), введение антагонистов СТ — 1-метил-Д-лизергиновой кислоты, бу- таноламидбималеата больным с пептической язвой дает резкое увеличение содержания соляной кислоты в желудочном соке в базальной и стимулированной гистамином фазе секреции. Эти же авторы наблюдали при перфузии 0,1N соляной кислоты в верхние отделы кишечника крысы истощение запасов серотонина. Степень дегрануляции аргентоффинных клеток, вызванная кислотой, сходна с той, которая бывает после введения резерпина.

Несмотря на убедительные экспериментальные и клинические подтверждения угнетающего действия СТ на выработку HCl, все же имеются и противоположные мнения (Л. Л. Гречишкин, 1970 и др.).

Если учесть высказывания большинства авторов о том, что СТ угнетает кислотность, повышает выделения слизи, мукопротеидов, то это может свидетельствовать о защитной роли СТ по отношению к агрессивному дей-



ствию желудочного сока. В то же время имеются убедительные данные в пользу ульцерогенных свойств СТ. При его длительном применении наблюдается развитие в слизистой оболочке желудка очагов некроза, эрозий с кровоизлияниями и язв (С. Hedinger и др., 1957; В. Haverback и D. Bogdancki, 1957; Н. Selye и др., 1957; R. Lambert и др., 1965). Е. W. Page, М. В. Glendening (1955), J. G. Blackman и соавт. (1959) связывают ульцерогенный эффект СТ с параллельным выделением гистамина — стимулятора желудочной секреции. Это мнение разделяет В. В. Меньшиков и соавт. (1968) и др.

Разноречивость во взглядах о характере воздействия СТ на основные функции желудка, целостность его слизистой оболочки следует в основном, очевидно, отнести за счет разнохарактерного действия амина в различных концентрациях.

Многосторонние пути реализации действия СТ — активное вазоконстрикторное вещество, непосредственное или опосредствованное действие на двигательную и секреторную функции желудка, нейромедиаторная роль и др. — объясняют тот интерес, который возник к изучению причастности этого биогенного амина к патогенезу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Можно полагать, что он может быть участником или соучастником ряда звеньев сложной патогенетической цепи.

Данные литературы, касающиеся изучения содержания СТ в крови, желудочном и дуоденальном содержимом, уровня экскреции основного его метаболита 5-ОИУК с мочой, не дают возможности получить окончательный ответ на затронутый вопрос. Если одни авторы не находили при язвенной болезни любой локализации существенных изменений в серотониновом обмене (Л. И. Геллер и соавт., 1968; Л. П. Гроховский, 1970, и др.), то другие (В. Е. Кушнир и Т. А. Зубченко, 1968; М. Д. Подильчак и соавт., 1968; А. Д. Визор и Т. А. Сулема, 1973, и др.) утверждают, что содержание СТ в крови понижено. И наконец ряд авторов (И. Л. Билич, 1966; И. Л. Билич и соавт. 1970, 1972; А. И. Кулдыраев, 1969; М. И. Кузин и соавт., 1969, и др.) у большинства больных при этой патологии нашли в период обострения повышенную серотонинемию.

Мы считаем, что заны с неодинаковым моих больных. Не все с учетом этих факто данные у различных желудка и двенадцат

Цифры физиолог крови человека, по также подвержены этому факту следуе авторов пользуются ектами из различных всего крыс (энтера ободочная кишка), может быть зависи микроклимата в ла и других моментов дый раз иметь кон

Уровень соде  
людей

Авторы

Юденфрид и соавт.,  
Киви, 1958  
Беркман, 1955  
Кольер, 1957  
Ландо и соавт., 196  
Воробьева и др.,  
Билич, 1965  
Владимирова, 1970

Наши набл  
ской реакции  
желудка и дв  
ком желудка



Мы считаем, что эти расхождения в основном связаны с неодинаковым подбором контингента наблюдаемых больных. Не все авторы учитывали тип клинического течения заболевания, локализацию и степень тяжести. Как это будет видно ниже при нашем анализе, с учетом этих факторов мы получали неодинаковые данные у различных групп больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Цифры физиологической нормы содержания СТ в крови человека, полученные различными авторами, также подвержены большим колебаниям. Объяснение этому факту следует искать в том, что большинство авторов пользуются биологическим методом с тест-объектами из различных гладкомышечных органов чаще всего крыс (энтеральная матка, полоски дна желудка, ободочная кишка), чувствительность которых к амину может быть зависима от условий содержания животных, микроклимата в лаборатории, сезона проведения опыта и других моментов. С этим связана необходимость каждый раз иметь контрольную группу.

Таблица 15

Уровень содержания серотонина в крови здоровых людей по данным различных авторов

Авторы	Методы определения	Содержание серотонина, мкг %
Юденфрид и соавт., 1955	Флюорометрический	10—30
Киви, 1958 . . . . .	То же	4,5
Беркман, 1955 . . . . .	"	9,5
Кольер, 1957 . . . . .	Изолиров. матка	16,0
Ландо и соавт., 1962 . .	Изолиров. ободочная кишка	6,1
Воробьева и др., 1965 .	То же	19,0
Билич, 1965 . . . . .	"	$17,0 \pm 0,08$
Владимирова, 1970 . . .	"	$5,25 \pm 1,23$

Наши наблюдения за состоянием серотонинергической реакции организма у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритом и раком желудка относятся к периоду 1965—1970 гг.



(И. Л. Билич, Т. П. Владимирова). Всего было обследовано 173 больных.

На первом этапе у 94 изучалось количественное содержание серотонина в крови и желудочном соке. У лиц, подвергшихся оперативному вмешательству, велись также параллельно наблюдения за содержанием амина в оттекающей крови из желудка и в его тканях.

На втором этапе у 79 человек Т. П. Владимирова вела параллельные наблюдения за содержанием СТ в крови, желудочном и дуоденальном содержимом и экскреции 5-ОИУК с мочой.

Этот объем наблюдений с учетом характера клинического течения заболевания дал возможность получить более подробную информацию о состоянии серотонинового обмена у больных с патологией желудка.

Как уже указывалось, при суждениях о состоянии холинергической системы по характеру клинического течения, ведущей роли отдельных патогенетических звеньев, возникновения и дальнейшего развертывания заболевания язвенная болезнь не представляет собой полностью однородной патологии. Симптоматика ее зависит от места локализации язвенного дефекта, возраста больного, давности заболевания, тяжести течения и многих других факторов.

Все страдающие язвенной болезнью были нами разделены на 4 группы: в первую вошли 20 больных с локализацией язвы в желудке; во вторую — 32 человека с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке с наличием рентгеновского симптома «ниша». Третью группу составили 28 больных с той же локализацией язвы, но наличием косвенных рентгеновских данных (деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, рубцовые изменения). В четвертую группу вошли 14 человек с язвенной болезнью, осложненной стенозом привратника.

Кроме того, отдельные группы составили больные раком желудка (20 человек) и гастритом (10 человек), контрольной группой служили 40 практически здоровых лиц (рис. 13).

Прежде всего нами были отмечены значительные индивидуальные колебания в содержании СТ в крови во всех наблюдаемых группах больных. Примерно у  $\frac{2}{3}$  пациентов оно было выше контрольной нормы. От-

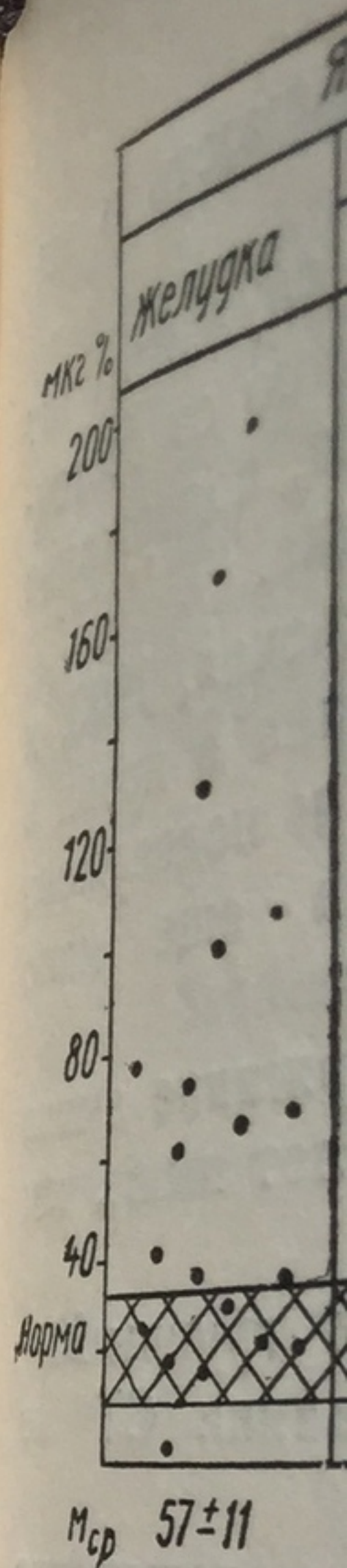


Рис. 13. Уровен

носительно бо  
лучены у боль  
перстной кишк  
кая концентра  
заболевания с  
тельной функц  
болезни желуд  
статирована у  
Статистиче  
больных, полу  
болезни двена  
менениями, но  
химуса из же  
ресно отметит  
наблюдались  
тами. Отсюда  
нинемии зави  
величины дес  
надцатиперст  
жить, что пр  
в дуоденальн



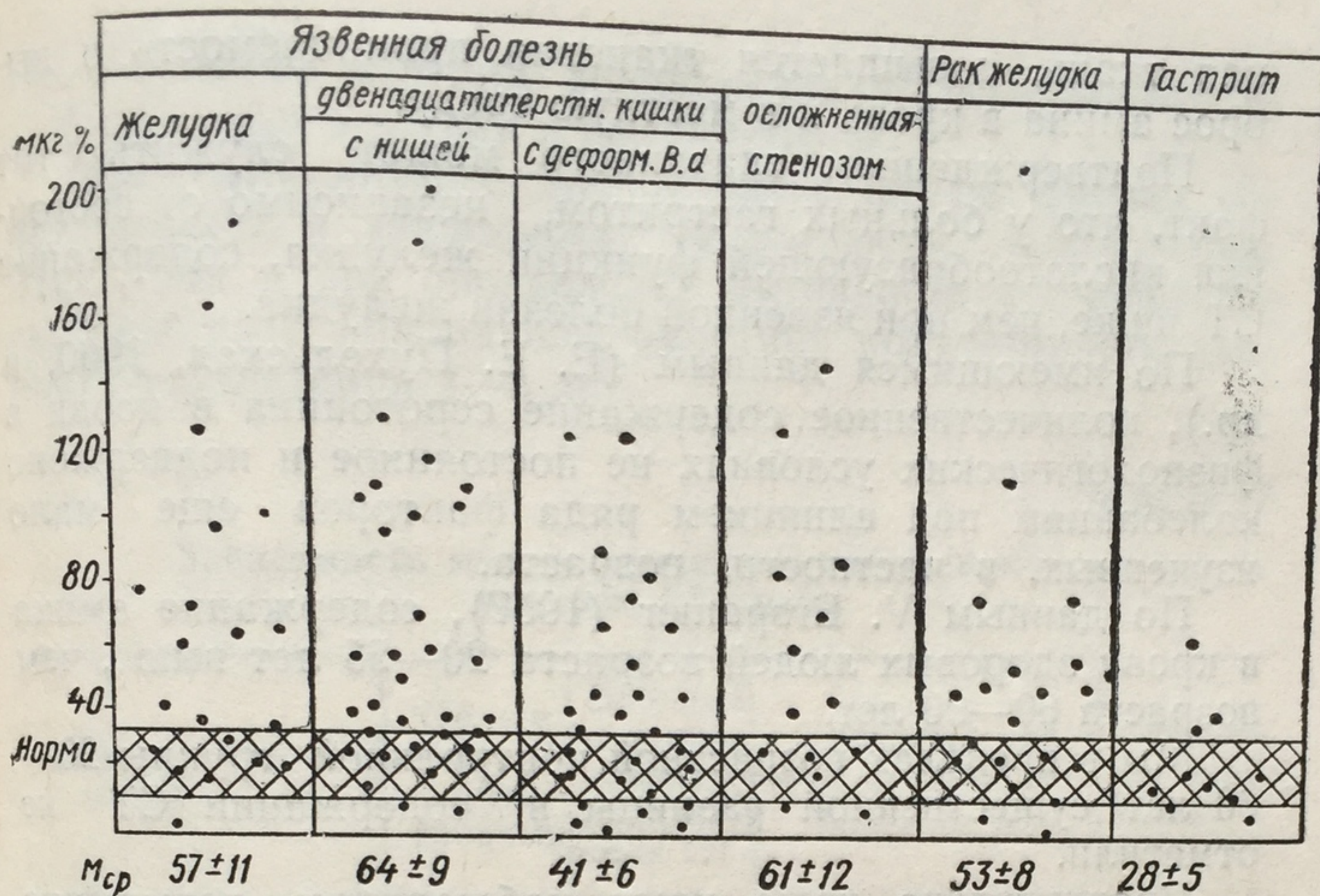


Рис. 13. Уровень серотонина в крови при различной патологии желудка.

носительно более высокие цифры содержания СТ получены у больных с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке при наличии синдрома «ниши». Высокая концентрация амина сохраняется при осложнении заболевания стенозом привратника (нарушение двигательной функции желудка). В фазе обострения язвенной болезни желудка только у половины больных была констатирована умеренная гиперсеротонинемия.

Статистически достоверно ниже, чем у других групп больных, получено среднее содержание СТ при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с рубцовыми изменениями, но без нарушения темпа и ритма эвакуации химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. Интересно отметить, что особенно высокие концентрации СТ наблюдались у больных с большими язвенными дефектами. Отсюда следует вывод, что уровень гиперсеротонинемии зависит от локализации язвенного дефекта и величины деструктивных изменений в желудке и двенадцатиперстной кишке. Возможно поэтому предположить, что при наличии «открытого дефекта», особенно в дуоденальной зоне, активизируется энтерохромаффин-



ная ткань, повышается тканевая проницаемость и выброс амина в кровь и в местную среду.

Подтверждением сказанного может служить тот факт, что у больных гастритом, независимо от состояния кислотообразующей функции желудка, содержание СТ ниже, чем при язвенной болезни желудка.

По имеющимся данным (Е. Е. Пухельская, 1960, и др.), количественное содержание серотонина в крови в физиологических условиях не постоянное и подвержено колебаниям под влиянием ряда факторов еще мало изученных, в частности, возраста.

По данным V. Erspramer (1957), содержание амина в крови здоровых людей возраста 20—25 лет выше, чем возраста 60—90 лет.

Мы в пределах возрастной контрольной группы 20—60 лет существенной разницы в содержании СТ не отметили.

Сравнительно чаще нами наблюдалось повышение содержания СТ по мере увеличения возраста больных язвенной болезнью (см. табл. 16).

Таблица 16

Содержание СТ у отдельных возрастных групп больных язвенной болезнью

Возраст	Общее количество больных	Больные с повышенным содержанием СТ	Удельный вес лиц с повышенным содержанием серотонина, %	Среднее значение М, мкг %
До 30 лет	25	10	$40,0 \pm 9,8$	51,0
31—40 лет	38	30	$57,0 \pm 8,2$	56,0
41—50 лет	16	9	$56,3 \pm 12,4$	63,0
Старше 50 лет	15	10	$66,7 \pm 12,2$	62,0
Всего	94	59		

На наш взгляд, этот факт заслуживает определенного внимания. Он может быть связан с тем, что в старшем возрасте в патогенезе язвенной болезни приобретает большее значение сосудистый фактор. СТ в данном случае может быть в определенной степени пови-

нен в сужении со-  
стой оболочки же-  
Известный ин-  
ротонинемии в 3-  
Здесь, как и пр-  
ской системы, на-  
ности заболевания

Зависимос

Давность заболе-  
вания

До 2 лет  
2—5 лет  
6—10 лет  
Более 10 лет

Всего

Данные таб-  
рогуморальная  
протекает в фа-  
ной фазе. Удел-  
ем СТ в крови  
вой даже неск-  
в этой группе  
серотонинемия  
сит весьма ум-  
Необходим  
ляющих уровне  
значение име-  
Именно у бо-  
болезнью, что  
скими измене-  
СТ.  
Приводим



нен в сужении сосудов, возникновении гипоксии слизистой оболочки желудка и ее дистрофии.

Известный интерес представляет анализ уровня серотонинемии в зависимости от давности заболевания. Здесь, как и при определении активности холинергической системы, наибольшие значения получены при давности заболевания 2—5 лет.

Таблица 17

Зависимость между давностью заболевания и уровнем СТ крови

Давность заболевания	Общее количество больных	Больные с повышенным содержанием СТ	Удельный вес лиц с повышенным СТ, %	Среднее значение М, мкг %
До 2 лет	11	7	$63,6 \pm 14,5$	48,0
2—5 лет	30	19	$63,3 \pm 8,0$	64,0
6—10 лет	21	13	$62,0 \pm 10,6$	51,0
Более 10 лет	24	15	$62,5 \pm 9,0$	55,0
Всего	86	54		

Данные таблицы еще раз подтверждают, что нейрогуморальная реакция организма наиболее активно протекает в фазе разгара заболевания, но не в начальной фазе. Удельный вес лиц с повышенным содержанием СТ в крови почти одинаков во всех группах, в первой даже несколько выше. Однако среднее значение в этой группе самое низкое. Это указывает, что гиперсеротонинемия в «острой» фазе язвенной болезни носит весьма умеренный характер.

Необходимо отметить, что среди факторов, определяющих уровень содержания СТ в крови, немаловажное значение имеет степень тяжести течения заболевания. Именно у больных с тяжело протекающей язвенной болезнью, что часто совпадает с большими анатомическими изменениями, определяются высокие значения СТ.

Приводим наблюдение.



Больная В-ва, 43 лет, санитарка больницы, поступила в стационар 18/II 1965 г. с диагнозом: язвенная болезнь желудка с подозрением на малигнизацию. «Желудочный» анамнез 10-летней давности. За последние 10 дней обострились боли в эпигастрии, появились повторные рвоты. Желудочная секреция с умеренно-пониженным содержанием HCl.

Рентгеноскопия: желудок опущен, складки слизистой грубые, утолщены. В нижней трети тела желудка, по малой кривизне, определяется «ниша» больших размеров.

Дата анализа	СТ, $\mu\text{кг} \%$	АХ, $\mu\text{кг}/\text{мл}$	АХЭ, $\text{мг}/\text{мл}$	ХЭ час	Белковая формула крови				
					A	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
20/II	190,0	126,0	32,0	9,4	32,7	12,5	20,0	16,0	18,8
10/III (через 10 дней после операции)	109,0	169,5	33,7	23,3	42,9	6,8	15,4	14,2	21,3

Как видно по результатам биохимических исследований, субкомпенсированная холинергическая реакция, особенно низкая активность ХЭ, выраженная гипоальбуминемия, увеличение альфаглобулиновых фракций, похудание больной вполне оправдывают подозрение на малигнизацию. В то же время СТ почти в 10 раз превышает нормы (не совсем характерно для рака желудка).

1/III произведена операция — резекция желудка. На операционном столе и гистологически найдена большая язва желудка с омолоделыми краями.

Послеоперационное течение — нормальное. Через 10 дней появляется тенденция к нормализации белковой формулы крови, холинергической реакции, почти вдвое снижается содержание СТ.

Второй случай касается больного Е., 61 года. Диагноз — каллезная язва средней трети малой кривизны желудка — подтвержден на операционном столе и гистологически. СТ до операции 125  $\mu\text{кг} \%$ , через 8 дней после операции приходит почти к норме — 22  $\mu\text{кг} \%$ .

Следующий момент, нуждающийся в уточнении — это взаимоотношения между состоянием желудочной секреции у больных с патологией желудка и уровнем общей серотонинемии и «местного» содержания амина. К этому вопросу мы возвращались дважды на первом этапе наших исследований, затем на втором и получали идентичные результаты (см. табл. 18).



Таблица 18

**Зависимость между содержанием СТ в крови и  
кислотообразующей функцией желудка**

Уровень кислотности	Кол-во больных	Кол-во больных с повыш. СТ	Процент	Среднее значение М, мкг %
Повышенная . . . . .	71	47	66,2	54,0
Нормальная . . . . .	39	26	66,6	52,0
Пониженная . . . . .	23	16	69,5	58,0
Всего	133	89		

Нам не удалось обнаружить существенной разницы в содержании СТ при различной кислотности желудочного сока. Но все же при пониженной кислотности несколько чаще наблюдалась гиперсеротонинемия, чем в первых двух случаях. Относительно выше и средние значения.

Отсутствие существенной разницы в содержании СТ при различных уровнях кислотности, возможно, отчасти объясняется тем, что в условиях разбираемой патологии повышение выделения СТ у большинства больных не достигает величин, угнетающе действующих на обкладочные клетки желез желудка. По данным различных авторов (Е. Schmid, Н. Kinzelmeer, 1959; S. Ziemlanski, 1959, и др.), в эксперименте только высокие концентрации СТ подавляют кислотность.

Таблица 19

**Концентрация серотонина в желудочном содержимом  
(по данным Т. П. Владимировой)**

	Содержание серотонина, мкг %		
	фазы секреции		
	базальная	нейрореф- лкторная	стимулиро- ванная
Больные язвенной болезнью . . . . .	17,70 ± 3,68	11,55 ± 2,68	14,28 ± 4,18
Здоровые . . . . .	10,28 ± 6,30 P > 0,5	7,50 ± 3,84 P < 0,05	8,16 ± 3,79 P < 0,5



Сведения о количественном содержании СТ в желудочном и дуоденальном содержимом в отечественной литературе представлены в единичных сообщениях (В. Н. Туголуков с соавт., 1969; Л. П. Гроховский, 1970, Т. П. Владимировой, 1970, и др.).

Т. П. Владимировой установлено, что у здоровых лиц и больных язвенной болезнью СТ определяется во всех фазах желудочной и дуоденальной секреции.

Более высокие цифры, особенно при язвенной болезни, определены в базальной секреции (см. табл. 19). При сравнении данных, полученных у здоровых лиц и больных, видно, что у последних они выше во всех порциях желудочного сока. Правда, данные не имеют большой статистической достоверности. Автор обращает внимание также на более высокое, чем у здоровых лиц, содержание амина в спонтанной порции дуоденального содержимого (соответственно  $7,12 \pm 2,14$  и  $3,00 \pm 1,41$  мкг%). Эти данные подтверждаются наблюдениями В. Н. Туголукова и др. (1969), И. В. Комиссаровой и др. (1975). В этих работах отмечен параллелизм между гиперсеротонинемией и содержанием амина в желудочном содержимом.

Сопоставление уровня содержания СТ в желудочном содержимом с кислотообразующей функцией желудка показало, что при гиперацидных состояниях повышение СТ наибольшее в базальной фазе секреции, второе место занимает стимулированная фаза. Наименьшее содержание СТ определялось во второй — нейрорефлекторной фазе. При нормальной или пониженной кислотности наблюдается постепенное снижение уровня СТ от первой до третьей фаз (Т. П. Владимировой, 1970).

Л. С. Бассалык, Л. А. Кованова (1972) отмечают, что содержание СТ в базальном секрете желудка относительно гистамина невелико, но несколько выше у лиц с гиперацидным состоянием. В стимулированной порции СТ выше у лиц с нормальным состоянием кислотообразующей функции желудка.

Хотя данные, полученные отдельными авторами, несколько разноречивы, они показывают, что нарушение СТ обмена касается не только общей среды организма (крови), но и местной среды желудка и двенадцатиперстной кишки. В. М. Успенский (1975) нашел увеличение количества энтерохромаффинных клеток в слизи



стой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастродуоденитом и дуоденальными язвами, в то время как при хроническом гастрите их содержание оказалось уменьшенным. Эти гистохимические данные созвучны с нашими данными, указывающими на преимущественное повышение СТ при дуоденальной локализации язвенной болезни. Нами установлена зависимость содержания количества СТ не только в крови, но и в местной среде от величины язвенного дефекта. Это, возможно, находит свое объяснение в том, что при больших язвах создаются условия для выделения амина в просвет желудка и кишечника.

До настоящего времени полностью не уточнен вопрос о генезе болевого синдрома при язвенной болезни. Одни авторы придают значение гиперпродукции, выделяемой обкладочными клетками слизистой желудка НСІ. Однако всем клиницистам известно, что после купирования болевого приступа кислотность остается повышенной. Очевидно, более правомерно другое предположение: боль связана со спастическим сокращением гладкомышечного аппарата гастродуоденальной системы или, вернее, дискоординацией между секреторной и двигательной функциями желудка. Роль СТ может быть связана с его влиянием на моторную функцию желудка и кишечника. Здесь же уместно вспомнить данные Ф. Б. Штрауба (1963) о прямом действии СТ на болевые нервные рецепторы. Определенную роль может также играть гипоксия ткани желудка, вызванная сосудоконстрикторным действием СТ.

Имеется ряд высказываний о причастности СТ к болевому синдрому при целом ряде заболеваний: ИБС, мигрени и др. Т. П. Владимировой (1970) установлена определенная связь между выраженностью болевого синдрома и уровнем серотонинемии. Так, при резком болевом синдроме у 43 пациентов из 58 определялся повышенный уровень содержания в крови СТ, в том числе у 10 — высокие цифры. При умеренно выраженном болевом синдроме только у одного человека из 15 содержание СТ оказалось высоким и у 8 — повышенным.

Для полноты комплекса наблюдений за серотонинергической реакцией организма при язвенной болезни мы приводим данные по наблюдению за уринарной экс-



крецией конечного деривата амина 5-ОИУК, которые велись с учетом суточной биоритмики. Определялась экскреция 5-ОИУК в четырех шестичасовых порциях мочи.

Оказалось, что уровень экскреции деривата постепенно нарастает, начиная от утренних часов (6—12), и достигает наибольшего значения в вечерние и ночные часы (18—24; 24—6). Среднее суточное содержание 5-ОИУК составляет  $7,54 \pm 0,30$  мг, что достоверно ниже по сравнению с показателями экскреции у контрольной группы здоровых людей (9,04 мг). Отмеченная разница касается в основном дневных порций мочи.

Основываясь на наших наблюдениях, можно считать, что между содержанием СТ в крови и выделением 5-ОИУК существует обратная зависимость. Однако это мнение разделяется не всеми авторами. Результаты исследования отдельных авторов имеют противоречивый характер. Р. И. Поляк и А. А. Фишер (1972), Л. И. Геллер и соавт. (1969), С. Т. Howe и др. (1964) не нашли заметных нарушений в выделении 5-ОИУК при язвенной болезни. По данным Л. П. Гроховского (1970), уринарная экскреция деривата оказалась повышенной при дуоденальной локализации язвенной болезни.

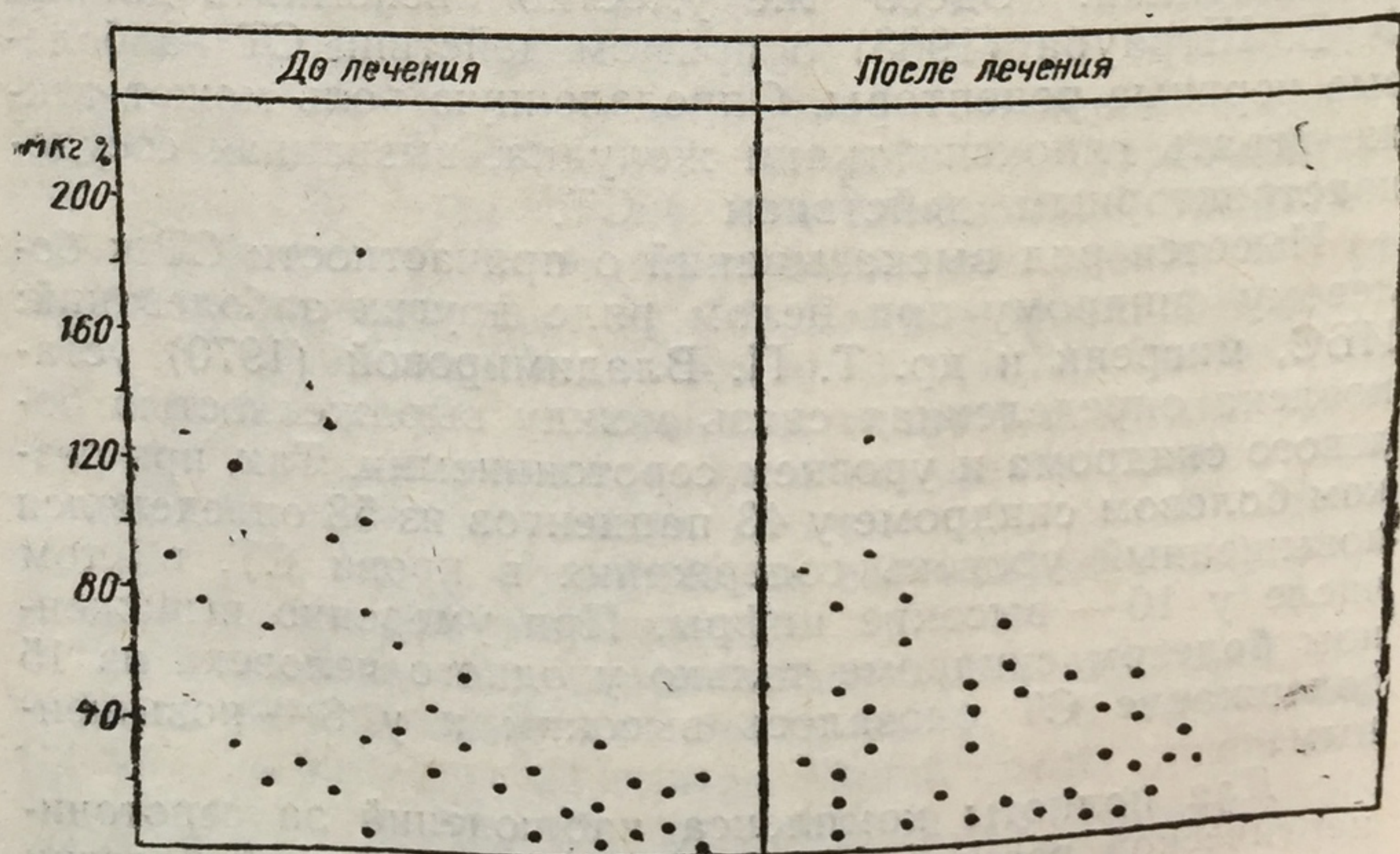


Рис. 14. Серотонин крови до и после лечения.

В процессе л  
нического эффек  
лась тенденция  
однако далеко н  
(рис. 14).

При хорошей  
у молодых, по м  
вое время отмеч  
амина в крови и  
полной ремиссии  
Приводим на

Больной М-в, 4  
болезни двенадцати  
ния. При поступлен  
гастри. Боли ирра  
ритмичность в обост  
мя. Болен около 15  
ществено в базаль  
деформированный  
деформация луков  
задне-медиальной  
синдром значительн  
ностью исчез. Повт  
«пиши».

Содержание С

Суточная экск

По мнению  
персеротонинем  
компенсируется  
инактивации С  
ми крови, то ес  
способность)».

Учитывая вз  
се серотонинер  
представляет о  
са о степени и  
ми параллельно  
больного. При  
кономерности.  
в организме, к  
осуществляется  
механизма. Вл



В процессе лечения по мере достижения общеклинического эффекта у большинства больных наблюдалась тенденция к коррекции серотонинового обмена, однако далеко не у всех он достиг контрольной нормы (рис. 14).

При хорошей общей реактивности организма, обычно у молодых, по мере затихания болевого синдрома первое время отмечалось даже нарастание содержания амина в крови и только в конце лечения, при получении полной ремиссии, тенденция к его нормализации.

Приводим наблюдение.

**Больной М-в**, 41 года, слесарь. Диагноз: обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, нейровегетативный тип течения. При поступлении выраженный болевой синдром в правом эпигастрии. Боли иррадиируют в позвоночник. Отмечается суточная ритмичность в обострении болевого синдрома с пиком в ночное время. Болен около 15 лет. Гиперсекреция и гиперхлоргидрия преимущественно в базальной фазе. Рентгеноскопически определяется деформированный грубый рельеф слизистой оболочки желудка, деформация луковицы двенадцатиперстной кишки с «нишей» на задне-медиальной стенке. Терапия оказалась успешной. Болевой синдром значительно уменьшился на 4-й день лечения, затем полностью исчез. Повторная рентгеноскопия не выявила симптома «ниши».

Содержание СТ: 28/IX — 54,0 мкг%

8/X — 91,0 мкг%

26/X — 16,0 мкг% (контрольная норма)

Суточная экскреция 5-ОИУК 5,08 мг, 26/X — 9,38 мг.

По мнению И. В. Комиссаровой и соавт. (1975), гиперсеротонинемия в начальных стадиях заболевания компенсируется «включением» одного из механизмов инактивации СТ — повышением его связывания белками крови, то есть высокой СПС (серотонинопектическая способность)».

Учитывая взаимосвязь в нейрогуморальном процессе серотонинергической и холинергической систем, представляет определенный интерес выяснение вопроса о степени их взаимокорреляции. В этом аспекте нами параллельно прослежено содержание АХ и СТ у 71 больного. При этом нам не удалось выявить особой закономерности. Есть основание полагать, что «поломка» в организме, как и приспособление к ней (компенсация) осуществляется при «включении» то одного, то другого механизма. Вполне справедливы, на наш взгляд, вы-



сказывания Р. Ульямса (1960), что «каждый человеческий организм (индивид) имеет особенную, свойственную ему, химию организма», т. е. может по-разному дать ответ на различные воздействия в норме и патологии.

Резюмируя данные, изложенные в настоящей главе, о состоянии серотонинового обмена при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — его содержания в общем кровотоке, желудочном и дуоденальном содержимом и выделении 5-ОИУК с мочой, можно сделать заключение, что, очевидно, этот биологически активный амин играет определенное значение в патогенезе язвенной болезни. Его роль находится в интимной связи с другими патогенетическими звеньями сложной цепи, в частности местными защитными и повреждающими факторами, нейрогуморальными механизмами: системой АХ — АХЭ — ХЭ, гистамином, сосудистой проницаемостью и др.

Вазоконстрикторные свойства СТ могут служить причиной гипоксии и ишемии слизистой оболочки желудка, тем самым понизить ее сопротивляемость к агрессивному действию пептического фактора. В этих условиях, если даже допустить, что СТ понижает выделение НС1 обкладочными клетками, повышает выделение слизи и мукопротеидов и тем самым оказывает некоторое защитное действие, то все остальные разносторонние биологические его свойства — усиление парасимпатического эффекта крови, повышение функции гипофизарно-надпочечниковой системы в отношении выделения глюкокортикоидов (В. Costa, F. Zelter, 1958) — создают перевес в сторону ульцерогенеза.

Высказанные предположения о возможных путях включения СТ в патогенез язвенной болезни могут служить предметом дискуссии.

Повышение содержания СТ в крови наблюдается примерно у 60—65% больных язвенной болезнью.

Степень и характер нарушения обмена этого амина находятся в определенной зависимости от отдельных моментов, определяющих клиническое течение заболевания. Так, при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке уровень содержания СТ в крови, желудочном и дуоденальном содержимом выше, чем при желудочной локализации. Отдельные авторы связывают это

Содержание  
Язвенная болезнь  
желудка  
двенадцатиперстной  
с «нишей»  
деформации  
стенозом  
Рак желудка  
Гастрит  
Здоровые  
с увеличением  
дуоденальной зоны  
Уровень  
вания. В ак  
рукции (сим  
верно выше  
рубцовая зев  
содержания  
большом а  
заболевания  
Законом  
больных, да  
амина мы  
вания 2—5  
тихолинем  
или более  
амина у л  
Содерж  
место меж  
нальной л  
достоверн



Таблица 20

## Содержание СТ при патологии желудка

	Кол-во лиц	$m \pm m$ мкг %
Язвенная болезнь:		
желудка . . . . .	20	$57 \pm 11$
двенадцатиперстной кишки		
с „нишей“ . . . . .	32	$61 \pm 9$
деформацией . . . . .	28	$41 \pm 6$
стенозом . . . . .	14	$61 \pm 12$
Рак желудка . . . . .	20	$53 \pm 8$
Гастрит . . . . .	10	$28 \pm 5$
Здоровые . . . . .	40	$17 \pm 1$

с увеличением числа энтерохромаффинных клеток в дуоденальной зоне.

Уровень содержания СТ зависит от фазы заболевания. В активной фазе при наличии язвенной деструкции (симптома «ниши») содержание амина достоверно выше, чем при обострении заболевания, но с рубцово-язвенными изменениями. Особо высок уровень содержания СТ в общей и местной среде желудка при большом анатомическом дефекте и тяжелом течении заболевания.

Закономерной зависимости между возрастом, полом больных, давностью заболевания и уровнем содержания амина мы не наблюдали. Однако при давности заболевания 2—5 лет чаще встречается, наряду с гиперацилихолинемией, гиперсеротонинемия, чем при острых или более «старых язвах», несколько выше содержание амина у лиц более старшего возраста (40 и выше лет).

Содержание СТ при раке желудка занимает среднее место между концентрацией СТ желудочной и дуоденальной локализации язвенной болезни. При гастритах достоверного повышения СТ мы не наблюдали.



## Глава 9

### СОСТОЯНИЕ СЕРОТОНИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях установлено значение серотонина в возникновении демпинг-синдрома после резекции желудка (Т. R. Hendrix и соавт., 1957; В. J. Haverback, J. D. Davidson, 1958; G. W. Peskin, L. D. Miller, 1965; V. Geffray и соавт., 1968, и др.). Повышение концентрации серотонина во время выраженных приступов демпинг-синдрома и увеличение экскреции 5-ОИУК в первые часы после них отмечают А. И. Свешников и Л. Д. Стойлов (1968), D. Silver и соавт. (1967) и др.

J. D. Davidson (1958), V. Erspamer (1961) при внутривенном введении СТ наблюдали расстройства, сходные с демпинг-приступом. G. W. Peskin, L. D. Miller (1965) после вливания 50%-ного раствора глюкозы в тощую кишку собаки неизменно обнаруживали выраженное повышение концентрации СТ в портальной крови.

Аналогия между демпинг- и гиперсеротонинемическими реакциями отмечена при исследовании больных при помощи ряда современных методов диагностики: механокардиографии, изотопного определения объема плазмы, реографии, электромагнитной регистрации кровотока и др. (F. Besanson, 1955).

Известно, что при лечении демпинг-синдрома определенный эффект оказывают антагонисты СТ: резерпин, ципрогептадин, метизергид, дигидроэрготамин, дибенамин, типиндол и др.

Наблюдения, проведенные Т. П. Владимировой (1970), касаются 17 больных с пострезекционным синдромом (15 оперированных по поводу язвенной болезни и 2 — полипоза желудка). У 6 из них диагностирован дем-



пинг-синдром, возникший в сроки от 6 месяцев до 2 лет после операции. У 7 пациентов наблюдалось умеренное повышение СТ в крови.

Установить прямую зависимость между увеличением содержания СТ и выраженностью клинических проявлений заболевания не удалось. Исследование уровня серотонинемии в динамике после курса лечения у большинства больных (11) показало нарастание содержания СТ в крови.

У больных с явлениями демпинг-синдрома среднее содержание СТ в крови утром натощак вне приступа существенно не отличалось от содержания СТ у больных без демпинг-синдрома.

При провоцировании демпинга принятием внутрь 100 г глюкозы удалось отметить повышение концентрации амина в крови (выраженное в различной степени).

Больной И-ов, 51 год. Диагноз: болезнь оперированного желудка по типу демпинг-синдрома, хронический панкреатит. Жалобы на опоясывающие боли в верхней половине живота, не связанные с приемом пищи. После приема легко усвояемых углеводов появляются неприятные ощущения в животе, слабость, потливость. Язвенной болезнью болеет с 1942 г., оперирован в 1956 г. Операция принесла только частичное облегчение. В 1968 г. появились опоясывающие боли, в это же время начались демпинг-приступы. Похудел на 8 кг. Секреторная функция желудка, поджелудочной железы понижена.

Рентгеноскопически обнаружено, что анастомоз функционирует порциально. Отмечено некоторое забрасывание контраста в приводящий отдел тонкой кишки. Продвижение контраста по отводящему отделу без особенности. Окончательная эвакуация из культи желудка наступила через 17 минут.

Диетическое лечение, применение витаминов комплекса В, спазмолитических и ганглиоблокирующих средств, желчегонных препаратов, переливания плазмы крови, резерпина дали лишь относительный эффект.

9/IV Ст крови

— 3 мкг%; суточная экскреция 5-ОИУК-7, 11 мг, максимальный пик в порции 12—18 ч.

19/IV СТ крови

— 1 мкг% (до приема глюкозы), 24 мкг% (после приема глюкозы при малых симптомах демпинг-синдрома).

24/IV СТ крови

— 6 мкг%; ОИУК-9,47 мг с пиком в 6—12 ч.

Заслуживает внимания тот факт, что, хотя параллелизм между тяжестью демпинг-синдрома и уровнем содержания СТ в крови во время приступа отметить не



удалось, все же содержание амина выше, чем длительное время, истекший после операции. Этот эффект, возможно, связан с тем, что в оставшейся части желудка энтерохромаффинные клетки приобретают со временем способность регенерировать или компенсаторно повышается функция энтерохромаффинной ткани кишечника.

Концентрация СТ у этой группы пациентов в желудочном содержимом оказалась достоверно ниже, чем при язвенной болезни желудка. Что касается содержания СТ в дуоденальном содержимом, то существенной разницы не было отмечено.

Суточная ритмика экскреции 5-ОИУК у большинства больных обнаруживает два пика: в дневные и ночные часы. Как и у больных язвенной болезнью, у пострезекционных закономерного параллелизма между СТ и 5-ОИУК не отмечено. Можно, однако, сказать, что при демпинг-синдроме уринарная суточная экскреция деривата как до лечения, так и после него была выше, чем у больных без синдрома. Причем наибольшие цифры получены в промежутке 12—18 часов. Это, очевидно, связано с приемом во время обеда большего объема пищи, способной вызвать выброс СТ (Т. П. Владимиров, 1970).

Существует предположение, что в организме имеется тонкий и малоисследованный механизм перехода свободного, активного СТ в связанный СТ тромбоцитов, которые служат своеобразной буферной системой. В норме при появлении в плазме излишков амина ненасыщенные тромбоциты, а часто белки плазмы, быстро связывают его — происходит серотонинопексия (R. M. Hardisty, R. S. Stacey, 1955). На освобождении энтерохромаффинного и тромбоцитарного депо от СТ под влиянием резерпина и других подобных веществ основан их эффект при демпинг-синдроме (Л. В. Повар, 1967).

Наблюдения  
процессами в О  
кровоток) позв  
целом организ  
тологию. В то  
ностью инфор  
пострадавшего

В сложных  
каждого орга  
структуре и с  
ступить опре  
метаболизма  
редь оказыва  
(Л. С. Штер  
Я. А. Россин

Одним из  
внутриклето  
является из  
желудка и  
АХ и СТ у

Введени  
сией значи  
но изучить  
ские, энзим  
ственно в

В этом  
копился п  
блюдения  
Э. Г. Вол  
работ Л.



## Глава 10

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ АКТИВНОСТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И СЕРОТОНИНА В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА

Наблюдения за нейрогуморальными и обменными процессами в общей питательной среде (периферический **кровоток**) позволяют судить о состоянии реактивности в целом организме, о его общем ответе на возникшую патологию. В то же время эти наблюдения не могут полностью информировать о состоянии местной реакции пострадавшего органа.

В сложных животных организмах внутренняя среда каждого органа имеет свои особенности, отвечающие структуре и функции. В условиях патологии могут наступить определенные изменения в интимных процессах метаболизма самого органа. Эти изменения в свою очередь оказывают обратное влияние на общий гомеостаз (Л. С. Штерн и сотр., 1938; Г. Н. Кассиль, 1958; Я. А. Россин, 1939 и др.).

Одним из косвенных методов суждения о состоянии внутриклеточного обмена в пищеварительной системе является изучение отдельных метаболитов в экскретах желудка и кишечника. Этот вопрос касательно обмена АХ и СТ уже освещался нами в предыдущих главах.

Введение в клинику эндоскопии с прицельной биопсией значительно расширило возможности прижизненно изучить тончайшие морфологические, гистохимические, ферментные и другие обменные процессы непосредственно в слизистой оболочке желудка.

В этом направлении за последние десятилетия накопился целый ряд работ. Достаточно сослаться на наблюдения Ц. Г. Массевича и соавт. (1967 и др.), Э. Г. Волковой, С. Г. Вайнштейна (1968 и др.), серию работ Л. И. Аруина и соавт. (1971, 1975 и др.),



В. М. Успенского, В. Т. Ивашкина и Г. И. Дорофеева (1975), J. H. Einchhorn и др. (1974), Q. Monge и соавт. (1974) и многих других.

В. Н. Василюком (1974) установлена определенная зависимость холинергической реакции как в крови, так и в тканях желудка от характера патологического процесса в последнем. При гастритах с секреторной недостаточностью, подтвержденной гистохимической атрофией слизистой оболочки желудка, отмечено снижение АХ крови и в тканях слизистой при сохранной активности ХЭ (автор не указывает, о какой холинэстеразе идет речь); при желудочной локализации язвенной болезни не удалось обнаружить строгой закономерности в соотношениях между АХ и ХЭ и гистологическими изменениями в слизистой оболочке. При дуоденальной локализации наблюдалось повышение АХ и понижение активности ХЭ.

По данным В. М. Успенского (1975), число энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке желудка и верхнего отдела кишечника увеличено при гастродуоденитах и дуоденальных язвах и уменьшено при хронических гастритах.

Наши наблюдения касаются определения степени активности холинергической системы и серотонина у больных, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу язвенной болезни и рака желудка. Исследовались содержания АХ, АХЭ, ХЭ, СТ в периферической крови, оттекающей по венам желудка и в гомогенатах, приготовленных из стенки резецированной части желудка. При этом брались куски ткани желудка из пораженной и непораженной зон (И. Л. Билич, А. А. Мухоморова, В. А. Сабурова, 1967).

Активность медиаторов и ферментов изучалась нами в периферической крови, взятой накануне операции или в день операции, на операционном столе, одновременно с кровью из гастральных вен, и через 7—8 дней после операции.

При такой постановке клинического эксперимента мы получали информацию о состоянии общей нейрогуморальной реактивности у больных с тяжелым течением, с осложнением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рака желудка; о том, как реагирует при этом организм на получение анес-

тезирующих средств  
общий интубацион  
сравнительном не  
ской крови и реги  
тканевом содержа  
(ракового) дефек  
Нам казалось, что  
ет определенный

АКТИВНОСТЬ ХОЛИ  
В ОТДЕЛЬНЫХ СРЕ

Наблюдения  
язвенной болезни  
Первая подг  
чин.

Клиническ

Возраст	Р
16—30 лет	6
31—40 лет	
41—50 лет	
51 г. и стар	



тезирующих средств (местная новокаиновая анестезия и общий интубационный эфирно-кислородный наркоз); о сравнительном нейрогуморальном ответе периферической крови и регионарной крови желудка, а также о тканевом содержании медиаторов в области язвенного (ракового) дефекта и вдали от него (интактная зона). Нам казалось, что каждый из этих вопросов представляет определенный интерес.

### АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ОТДЕЛЬНЫХ СРЕДАХ

Наблюдения проведены у 47 пациентов: 27 страдали язвенной болезнью и 20 раком желудка.

Первая подгруппа состояла из 3 женщин и 24 мужчин.

Таблица 21

#### Клиническая характеристика течения заболевания и возраст больных

Возраст	К-во боль- ных	Клиническая характеристика
16—30 лет	9	Все страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. У 4 болезнь осложнилась стенозом привратника, у 1—желудочным кровотечением и 4 оперированы ввиду безуспешной консервативной терапии.
31—40 лет	11	8 больных страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом привратника; 1—каллезной язвой желудка; 1—пептической язвой анастомоза и 1 оперирован ввиду неуспешности консервативной терапии.
41—50 лет	3	У 1 была каллезная язва желудка; у 1—язва пилорического отдела желудка в сочетании с язвой двенадцатиперстной кишки и у 1—язва двенадцатиперстной кишки.
51 г. и старше	4	1 больной—с каллезной язвой желудка; 2—с локализацией язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке, осложненной стенозом привратника, и 1—с язвой пилорического отдела желудка.



Таблица 22

Активность холинергической и серотонинергической системы в различных средах организма

Среда	АХ, $M \pm m$ , мкг/мл		АХЭ, $M \pm m$ , мг/мл/ч		ХЭ, $M \pm m$ , мг/мл/ч		СТ, $M \pm m$ , мкг %	
	язва	рак	язва	рак	язва	рак	язва	рак
Периферическая кровь:								
а) до операции	$125,4 \pm 14,7$	$104,0 \pm 12,5$	$33,8 \pm 1,8$	$31,4 \pm 2,7$	$13,9 \pm 1,6$	$11,6 \pm 1,3$	$62,0 \pm 12,0$	$63,0 \pm 11,0$
б) во время операции . . . .	$130,7 \pm 10,3$	$113,0 \pm 15,3$	$33,6 \pm 1,9$	$30,7 \pm 2,6$	$13,9 \pm 1,7$	$9,6 \pm 1,1$	$62,0 \pm 16,0$	$44,0 \pm 8,0$
в) через 7—8 дней после операции . . . . .	$143,5 \pm 12,2$	$105,0 \pm 48$	$34,3 \pm 1,7$	$26,4 \pm 2,7$	$14,2 \pm 1,8$	$8,3 \pm 1,9$	$38,0 \pm 10,2$	$10,0 \pm 2,7$
Гастральная кровь	$151,7 \pm 10,0$	$126,3 \pm 15,9$	$37,3 \pm 2,4$	$29,9 \pm 2,7$	$13,8 \pm 1,5$	$10,1 \pm 1,3$	$93,0 \pm 2,6$	$49,0 \pm 0,7$
Экстракт из пораженной слизистой оболочки . . . . .	$187,0 \pm 34,0$	$161,0 \pm 27,4$	$2,22 \pm 0,43$	$1,00 \pm 0,39$	—	—	$90,0 \pm 0,16$	$98,0 \pm 21$
Экстракт из непораженной слизистой оболочки . . . . .	$147 \pm 19,3$	$128,0 \pm 20,4$	$3,24 \pm 0,64$	$1,46 \pm 0,50$	—	—	$100,0 \pm 0,20$	$65,0 \pm 16$

Клиническая  
данные о возр  
Всем больно  
Диагно  
Как видно  
вмешательство  
Это по  
влияет. Это по  
ния медиатор  
линергическая  
или декомпенс  
Результаты  
22, показыва  
венной разни  
мент операции  
ти крови бо  
АХ несколько  
104,5—120 до  
жание меди  
ской крови  
операционны  
сравнению с  
ской крови.  
рической кр  
ной крови  
В активнос  
чено.  
В экстра  
менного  
ных (16),  
ной ткани.  
тивность  
табл. 22).  
активности  
значитель  
мости).  
Подгр  
женщин  
у всех  
операцио  
Содер  
порциях  
у первой  
повышен



Клиническая характеристика течения заболевания и данные о возрасте больных приведены в табл. 21.

Всем больным произведена операция — резекция желудка. Диагнозы подтверждены гистологически.

Как видно из таблицы, у всех больных оперативное вмешательство оправдано тяжелым течением заболевания. Это подтверждается низким уровнем содержания медиатора в крови. У большинства больных холинергическая реакция носила субкомпенсированный или декомпенсированный характер.

Результаты наших наблюдений, приведенные в табл. 22, показывают, что при язвенной болезни существенной разницы в содержании АХ до операции и в момент операции не определено, правда, при втором взятии крови более чем у половины больных содержание АХ несколько повысилось, а у 3 — значительно (от 104,5—120 до 226 мкг/мл). В гастральной крови содержание медиатора оказалось выше, чем в периферической крови до операции и в момент операции. В послеоперационный период содержание АХ повысилось по сравнению с предыдущими показателями периферической крови. Активность АХЭ во всех порциях периферической крови была примерно одинакова. В гастральной крови активность АХЭ оказалась несколько выше. В активности ХЭ особой закономерности нами не отмечено.

В экстракте, приготовленном из патологически измененного участка, взятого более чем у половины больных (16), содержание АХ было выше, чем из интактной ткани. Соответственно выше и средние цифры. Активность АХЭ носила противоположный характер (см. табл. 22). Следует, однако, отметить, что колебания в активности фермента у отдельных индивидуумов были значительные (от 6,8 мг/г/ч до полной неопределимости).

Подгруппу больных раком желудка составили 12 женщин и 8 мужчин (табл. 23).

У всех 12 больных с субтотальной резекцией послеоперационный период прошел гладко.

Содержание АХ в периферической крови во всех порциях было ниже, чем при язвенной болезни. Как и у первой подгруппы, здесь наблюдалась тенденция к повышению АХ во время операции. Содержание АХ



Таблица 23

## Возраст больных, характер оперативного вмешательства

Возраст	К-во боль- ных	Характер оперативного вмешательства
35—37 лет	3	В двух случаях лапаротомия, в одном—субтотальная резекция.
41—50 лет	3	Двум больным проведена резекция, в одном случае лапаротомия.
51—60 лет	9	Шести больным проведена резекция, одному наложен анастомоз в связи со стенозом привратника, двум—лапаротомия
Старше 60 лет	5	В трех случаях—резекция желудка, в остальных—лапаротомия

в гастральной крови было выше, чем в периферической. Через 7—8 дней остается низкое содержание АХ. Отмечена также более низкая активность АХЭ, чем при язвенной болезни, особенно в гастральной крови. В послеоперационном периоде низка во всех порциях крови активность ХЭ. Соотношения в содержании медиатора в экстрактах слизистой оболочки желудка такие же, как в первой подгруппе, но только цифры ниже, то же самое касается АХЭ (см. табл. 22).

**СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В ОТДЕЛЬНЫХ СРЕДАХ**

Исследования проводились параллельно с определением АХ — АХЭ — ХЭ. Учитывая, что синтез СТ связан с энтерохромаффинной тканью желудка и кишечника, а priori можно допустить мысль, что в гастральной крови его должно содержаться больше, чем в периферической. И действительно, при язвенной болезни независимо от локализации эта мысль подтвердилась (см. табл. 22). Нами не отмечено разницы в содержании СТ до и в момент операции. В то же время наблюдалось значительное снижение его содержания в послеоперационном периоде. В экстракте интактной ткани уровень содержания СТ был выше, чем в пораженной. При раке желудка в дооперационном периоде содержание СТ при-

мерно было  
лезни. Дост  
операционн  
периоде. В  
содержания  
язвенной б  
чем в пери  
столе. В тк  
чем при язв  
в содержа  
ложный ха  
Итак, а  
тяжелая ф  
пониженно  
повышенно  
в крови, в  
не дает в  
в их соде  
выше пр  
125,4 ± 14  
лезни и  
желудка)  
Активн  
То же са  
болезни.  
ниже, че  
44,0 ± 8,0  
что мест  
рогумора  
но пони  
первую  
Активн  
содержа  
гионерно  
у больн  
так и в  
АХЭ и  
Ткан  
зоне язв  
тактной  
местной  
СТ отм  
характе  
8  
В-566



мерно было на таком же уровне, как и при язвенной болезни. Достоверно снизился уровень содержания СТ на операционном столе и особенно в послеоперационном периоде. В гастральной крови при раке желудка уровень содержания амина был почти в два раза ниже, чем при язвенной болезни (см. табл. 22) и незначительно выше, чем в периферической крови, взятой на операционном столе. В тканях желудка СТ было значительно меньше, чем при язвенной болезни в интактной зоне. Соотношение в содержании СТ в обоих экстрактах носило противоположный характер по сравнению с язвенной болезнью.

Итак, анализируя наши данные, можно отметить, что тяжелая форма язвенной болезни протекает на фоне пониженной активности холинергической системы и при повышенном содержании СТ. Сравнение АХ, АХЭ и СТ в крови, взятой до операции и на операционном столе, не дает возможности выявить существенного различия в их содержании. Правда, содержание АХ несколько выше при втором взятии крови (соответственно  $125,4 \pm 14,7$  и  $130,7 \pm 10,3$  мкг/мл — при язвенной болезни и  $104,0 \pm 12,5$  и  $113,0 \pm 15,3$  мкг/мл — при раке желудка).

Активность АХЭ остается в одних и тех же пределах. То же самое касается содержания СТ при язвенной болезни. При раке желудка во второй порции крови СТ ниже, чем в первой (соответственно  $63,0 \pm 11,0$  и  $44,0 \pm 8,0$ ). Все это может служить показателем того, что местная и общая анестезия больших сдвигов в нейтрогуморальной реакции организма не вызывает. Отмечено понижение активности ХЭ, что, очевидно, следует в первую очередь увязать с заинтересованностью печени.

Активность нейтрогуморальной реакции, исходя из содержания АХ, АХЭ, СТ, при язвенной болезни в регионарной крови желудка выше, чем в общем кровотоке. У больных раком желудка как в периферической крови, так и в гастральной крови содержание АХ, особенно АХЭ и СТ, ниже, чем у больных первой группы.

Тканевой холинергический коэффициент (АХ/АХЭ) в зоне язвенного (ракового) поражения выше, чем в интактной зоне. Это может служить показателем глубокой местной холинергической декомпенсации. В содержании СТ отмечены определенные отличия в зависимости от характера поражения желудка: при неоплазмах уровень



содержания амина в интактной зоне значительно ниже, чем при язвенной болезни.

При той и другой патологии существенной разницы нам не удалось установить в отдельных параметрах в зависимости от локализации процесса — в теле желудка, пилорическом отделе или двенадцатиперстной кишке.

Результаты наших исследований дают основание говорить о некоторых особенностях в течении нейрогуморальных реакций при язвенной болезни и раке желудка. У тех же больных В. А. Сабуровой выявлено отличие в белковом профиле слизистой оболочки желудка.

Подтверждение нашим данным мы нашли в работе J. G. Murray, J. H. Willie (1964), в которой также приведены подобные нашим наблюдения по содержанию СТ. Авторы считают, что снижение СТ в тканях является результатом опухолевого процесса, что низкий уровень содержания СТ в слизистой оболочке желудка может являться фактором развития рака.



Взаимосвязь  
желудочно-кишечной  
системы в органи-  
зации желудка и в з-  
ка. Вместе с  
рациональной систе-  
мой кишечника  
внутрикишечной

В кратком  
дельных рабо-  
тонина в дви-  
в механизме

СТ к карци-  
По дан-  
(1975), при о-  
вая токсикой  
определенные  
ров. Так, авт-  
АХ, увеличен-  
адреналина.

ная взаимосвя-  
тонкого киш-  
Х. С. Хамит-  
новлена ро-  
периодическ-  
щечника. Г-  
зависимость  
кишечник и  
адреналина.

Однако  
ной регуля-



## Глава 11

### НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА

Взаимосвязь между патологическим состоянием желудочно-кишечного тракта и нейрогуморальной регуляцией в организме в основном изучалась относительно желудка и в значительно меньшей степени — кишечника. Вместе с тем достаточно очевидна роль нейрогуморальной системы в осуществлении разнообразных функций кишечника, в стимулировании ауторегуляторных внутрикишечных механизмов.

В кратком обзоре литературы мы уже касались отдельных работ по изучению роли ацетилхолина и серотонина в двигательной функции желудка и кишечника, в механизме развития пареза кишечника, причастности СТ к карциноидному синдрому.

По данным Н. К. Первухина, В. П. Богомоловой (1975), при острых кишечных инфекциях (холера, пищевая токсикоинфекция, острая дизентерия) выявляются определенные нарушения в обмене некоторых медиаторов. Так, авторами установлено повышение содержания АХ, увеличение уринарной экскреции адреналина и норадреналина. Н. Н. Маянской (1967) отмечена определенная взаимосвязь между всасывательной способностью тонкого кишечника у собак и состоянием синтеза АХ. Х. С. Хамитовым и Г. Г. Асадулаевым (1971, 1973) установлена роль системы ацетилхолин — холинэстеразы в периодической двигательной деятельности тонкого кишечника. Гивв М., Burks Т. (1974) обсуждают взаимозависимость между стимулирующим действием СТ на кишечник и действием других активных веществ как адреналина, простогландина Е, теофилина.

Однако работ, касающихся состояния нейрогуморальной регуляции при хронических энтероколитах, мало.



Ряд работ посвящен главным образом обмену СТ при неспецифическом язвенном колите (НЯК).

М. Vority и соавт. (1962) обнаружено резкое уменьшение количества аргентоффинных клеток и концентрации серотонина в тканях хирургически удаленных отрезков толстой кишки при НЯК. Имеются указания на снижение при этом тяжком страдании уринарной экскреции 5-ОИУК (А. Ф. Блюгер, Л. И. Израйлет, 1962; Л. П. Гроховский, 1970). Отмеченные нарушения авторы связывают с дистрофией слизистой оболочки кишечника, редукцией и торможением хромаффинной системы, а также нарушением функции печени, места депонирования СТ.

В литературе имеются и противоположные данные. Н. Г. Сигал (1968) не нашел существенных изменений в концентрации СТ в крови и экскреции 5-ОИУК с мочой у больных НЯК. Н. Felix и соавторы (1967), наоборот, обнаружили значительное увеличение выделения 5-ОИУК при колитах различной этиологии.

Мы располагаем результатами наблюдений за состоянием серотонинового обмена при энтероколитах, проведенных с учетом этиологического фактора, характера клинического течения. Эти наблюдения, совместно с изучением состояния общей и местной гемомикроциркуляции в дистальных отделах кишечника, послужили предметом диссертации Ю. В. Смирнова (1975), журнальных статей (И. Л. Билич, В. Ф. Богоявленский, Ю. В. Смирнов). Совместные наблюдения за обменом серотонина и микроциркуляцией приобретают особое значение при НЯК, где сосудистый фактор имеет одно из ведущих значений в патогенезе.

Под наблюдением Ю. В. Смирнова было 120 больных энтероколитами, у 80 из них была фаза обострения, и они лечились в стационаре, 18 находились в фазе полной и неполной ремиссии под диспансерным наблюдением и 24 наблюдались в стадии ремиссии в условиях санаторно-курортного лечения в базовом санатории «Казанский». Из общей группы 49 человек страдали НЯК, 14 — постдизентерийным колитом, 24 — вторичными колитами и 15 — хроническим сигмоидитом и проктосигмоидитом. Большинство больных были в возрасте от 20 до 50 лет.

Серотонинергическая реакция организма определялась путем исследования уровня серотонинемии, амина



в дуоденальном содержимом и определения уринарной экскреции 5-ОИУК. Последний показатель как наименее обременительный для больного изучался фракционно в четырех-шестичасовых порциях мочи (аналогично, как и при заболеваниях желудка). Это позволило ориентировочно судить о суточной ритмике обмена СТ.

Наблюдения Ю. В. Смирнова свидетельствуют о том, что в период обострения энтероколита (при преимущественном поражении толстого кишечника) имеется достоверное повышение уровня содержания СТ в крови независимо от этиологии заболевания.

Таблица 24

Содержание серотонина в крови у больных с различными этиологическими формами энтероколита

	Количество больных	Средние цифры, мкг %
НЯК . . . . .	49	$21,48 \pm 3,22$
Вторичные колиты . . . . .	24	$19,54 \pm 6,05$
Постдизентерийные . . . . .	14	$20,12 \pm 4,50$
Проктосигмоидит . . . . .	15	$44,36 \pm 7,42$
Контрольная группа . . . . .	24	$5,25 \pm 1,23$

Как видно из таблицы, в первых трех группах больных средние цифры содержания серотонина в крови мало отличаются друг от друга. Исключением составляет четвертая группа с дистальным поражением толстой кишки.

При неспецифическом язвенном колите повышение СТ касалось  $72,7 \pm 6,7\%$  больных. При этом отмечено некоторое соответствие между тяжестью течения заболевания и уровнем серотонинемии. Так, у больных с тяжелым течением среднее содержание составляло  $46,52 \pm 10,57$  мкг%. При легком и среднем течении соответственно  $17,76 \pm 4,85$  и  $16,03 \pm 2,70$  мкг%.

По мере затихания обострения у большинства больных отмечена тенденция к нормализации содержания серотонина в крови, однако у значительной части боль-



ных уровень его содержания остался на цифрах выше контрольной нормы, особенно при тяжелом течении заболевания. О стойкости нарушения серотонинового обмена может указать тот факт, что на этапе поздней реабилитации у больных, находившихся на санаторно-курортном лечении, первоначальный уровень содержания амина был в три раза больше контрольной нормы:  $18,34 \pm 80$  мкг%, на фоне курортного лечения он снизился до  $11,52 \pm 2,41$  мкг%.

Представляют интерес результаты наблюдения за содержанием серотонина в местной среде — дуоденальном содержимом.

Таблица 25

Содержание серотонина в дуоденальном содержимом

	Содержание СТ		
	порция А	порция В	порция С
НЯК . . . . .	$13,41 \pm 3,20$	$9,88 \pm 2,27$	$11,74 \pm 2,6$
Вторич. колиты .	$16,25 \pm 3,75$	$20,91 \pm 7,17$	$17,05 \pm 5,44$
Постдизентерийные	$16,83 \pm 8,08$	$12,32 \pm 3,12$	$18,16 \pm 5,86$
Проктосигмоидит	$16,83 \pm 3,53$	$11,96 \pm 3,05$	$19,00 \pm 4,25$
Контрольная группа . . . . .	$4,10 \pm 2,06$	$4,28 \pm 2,06$	$4,00 \pm 2,54$

Следует отметить, что у всех больных с энтероколитами, как и у здоровых, в содержании амина наблюдались значительные индивидуальные отклонения во всех порциях дуоденального содержимого: от полной неопределяемости до  $51$  мкг%. Эти колебания были более значительны в порции В и С, в то время как в первой — нестимулированной порции крайние значения, особенно в сторону снижения амина, встречались в единичных случаях.

Как видно из таблицы, у контрольной группы людей получена монотонная кривая. У больных кривая выделения амина зависит в определенной степени от этиологической формы энтероколита.

При НЯК наибольшие цифры содержания СТ относятся к порции А, хотя средние величины несколько меньше, чем при всех остальных формах. При вторич-



ных колитах, которые возникли у больных с секреторной недостаточностью желудка и хроническим холециститом, в отличие от всех остальных групп больных, обращают на себя внимание высокие цифры содержания серотонина в пузырной желчи. В остальных двух группах в нестимулированной порции дуоденального содержимого цифры такие же, как при вторичных колитах, а наибольшее содержание относится к третьей порции.

Если максимальный пик содержания СТ при вторичных колитах в пузырной желчи может быть объясним заинтересованностью желчного пузыря, то причина относительно высокого содержания амина при остальных формах энтероколита в порции С остается неясной. Можно предположить, что под влиянием выброса каких-то составных частей желчи активируется энтерохромаффинная ткань верхнего отдела кишечника.

При сопоставлении взаимозависимости между тяжестью клинической картины заболевания при НЯК и характером кривой содержания серотонина в отдельных порциях дуоденального содержимого Ю. В. Смирнов получил результаты, приведенные нами в табл. 26.

Таблица 26

Среднее содержание серотонина в дуоденальном содержимом при различной форме тяжести НЯК

Течение заболевания	Содержание СТ, мкг %		
	порция А	порция В	порция С
Легкое . . . . .	17,89 ± 3,82	14,00 ± 3,14	15,68 ± 5,00
Среднее . . . . .	8,31 ± 2,05	6,41 ± 2,85	8,50 ± 2,91
Тяжелое . . . . .	16,83 ± 7,05	11,00 ± 6,68	11,40 ± 5,89
Достоверность .	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

Как свидетельствуют данные, местный выброс серотонина больше всего при легкой форме течения неспецифического язвенного колита и наименьший при средней тяжелой форме. Тяжелая форма занимает промежуточное место.

Нейрогуморальная реакция, как и другие процессы, определяющие состояние гомеостаза организма, проте-



кают с определенной суточной цикличностью. В этом аспекте представляют интерес и фракционные наблюдения за экскрецией 5-ОИУК с мочой. Контрольные результаты, полученные Ю. В. Смирновым, подтвердили данные Т. П. Владимировой (1970). Они показали, что у здоровых лиц общая суточная уринарная экскреция 5-ОИУК находится в пределах 7,11—11,76 мг и в среднем составляет  $9,03 \pm 0,45$  мг. Пики выделения деривата падают на дневные (12—18) и ночные (24—6) часы.

У больных с неспецифическим язвенным колитом общая суточная уринарная экскреция, как и характер кривой, зависит от степени тяжести течения заболевания, что видно из приведенных кривых и таблиц, взятых из работы Ю. В. Смирнова (1975) (табл. 27, рис. 15).

Таблица 27

Ритмика экскреции 5-ОИУК при различной тяжести течения НЯК

Время в часах	Экскреция 5-ОИУК в мг при различной тяжести заболевания			
	легкое	среднее	тяжелое	контроль
6—12	$1,44 \pm 0,29$	$1,73 \pm 0,21$	$0,83 \pm 0,19$	$2,06 \pm 6,12$
12—18	$2,19 \pm 0,36$	$2,36 \pm 0,29$	$2,36 \pm 0,29$	$2,23 \pm 0,15$
18—24	$2,02 \pm 0,26$	$1,91 \pm 0,40$	$1,33 \pm 0,25$	$1,92 \pm 0,12$
24—6	$2,24 \pm 0,41$	$2,13 \pm 0,31$	$1,28 \pm 0,17$	$2,81 \pm 0,22$
Суточная экскреция	$7,90 \pm 0,97$	$8,14 \pm 0,98$	$4,83 \pm 0,98$	$9,03 \pm 0,45$

Суточная экскреция деривата при НЯК, как и при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, у всех больных оказалась ниже, чем у контрольной группы людей, причем значительно уменьшена при тяжелом течении заболевания. Суточная ритмика выделения деривата при легком течении заболевания сравнительно снижена в утренние часы. Во всех остальных порциях мало отличалась от контроля. Примерно такой же характер носила кривая при среднетяжелой форме заболевания. При тяжелом течении НЯК во всех собранных

порциях мочи, за  
5-ОИУК значите  
Приводим при

Больная Г-ва, 47 лет, язвенный колит, ре  
стационарном лече  
Жалобы на бол  
преимущественно в  
эпигастрии, левой п  
Стул — неустойчив  
имеются примеси  
полгода похудела  
Запоры появил  
яляла необычно бо  
лись поносы. В се  
явились боли в к  
и двенадцатиперст  
было.

Объективно: 47 кг. Органы гру  
слегка напряжен.  
Копрологическ  
значительном кол  
омыленные жиры  
Ректороманос  
Введение резко  
ко ранима, име  
При ректом  
имеется аневриз  
ротромбозы.

Комплексны  
в пределах норм  
нормы (хотя в  
больная испыты  
и восходящей  
кишки сглажен  
Спастическая г  
ма слегка уд  
После дефека  
шечника. Рель  
нисходящей ки  
морельефе в з  
депо контраст  
ОК — 34. На  
В дуоденальн  
количестве ж  
ный комплек  
фосфолипидо  
Содержа  
лечения — 0;



порциях мочи, за исключением дневной, экскреция 5-ОИУК значительно снижена.

Приводим примеры из наблюдений Ю. В. Смирнова.

Больная Г-ва, 28 лет, учительница. Диагноз: неспецифический язвенный колит, рецидивирующая форма течения. Находилась на стационарном лечении с 5/III по 29/IV 1974 г.

Жалобы на боли по всему животу, по ходу толстого кишечника преимущественно в правой подвздошной области, правом подреберье, эпигастрии, левой подвздошной области. Тошнота и рвота пищей. Стул — неустойчивый, запоры перемежаются поносами. В стуле имеются примеси слизи и крови. Слабость, потеря аппетита. За полгода похудела на 7 кг.

Запоры появились в 1969 г. В августе 1973 г. в Крыму употребляла необычно большое количество фруктов. В это время появились поносы. В сентябре они стали с примесью слизи и крови. Появились боли в кишечнике. Страдает язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. За последние три года рецидивов не было.

Объективно: подкожная жировая клетчатка слабо развита, вес 47 кг. Органы грудной клетки без существенных отклонений. Живот слегка напряжен. Болезненность по ходу толстого кишечника.

Копрологический анализ: следы крови, мышечные волокна, в значительном количестве непереваренная растительная клетчатка, омыленные жиры, единичные лейкоциты.

Ректороманоскопия: ректоскоп введен на глубину до 15 см. Введение резко болезненно, слизистая гиперемирована, отечна, легко ранима, имеются геморрагии, кровоточащие при дотрагивании.

При ректоскопии: артерии спастичны, вены расширены, имеется аневризма сосудов, множественные микрогеморрагии и микротромбозы.

Комплексные рентгенологические исследования: легкие и сердце в пределах нормы. Пищевод и желудок без особых отклонений от нормы (хотя в анамнезе язвенная болезнь). При ирригоскопии больная испытывает боль. Тонус кишечника, за исключением слепой и восходящей кишки, повышен. Медиальный контур нисходящей кишки сглажен, по наружному контуру — глубокая гаустрация. Спастическая гаустрация по ходу поперечно-ободочной кишки недостаточная. Ма слегка удлинена. Смещаемость слепой кишки по ходу кишечника. Рельеф слизистой деформирован в поперечно-ободочной, нисходящей кишках и сигме. Слизь в просвете кишечника. На пневморельефе в этих отделах, особенно в сигмовидной кишке, мелкие депо контраста.

Базальная желудочная секреция 85 мл, св. HCl — 20 (дебит 1,7), ОК — 34. На стимуляцию гистамином получена адекватная реакция. В дуоденальном содержимом (порциях В и С) — в значительном количестве хлопья и лейкоциты. Биохимически снижен липопроteidный комплекс, изменено содержание желчных кислот, холестерина, фосфолипидов.

Содержание серотонина в крови 1,8 мкг%, к концу курса лечения — 0;



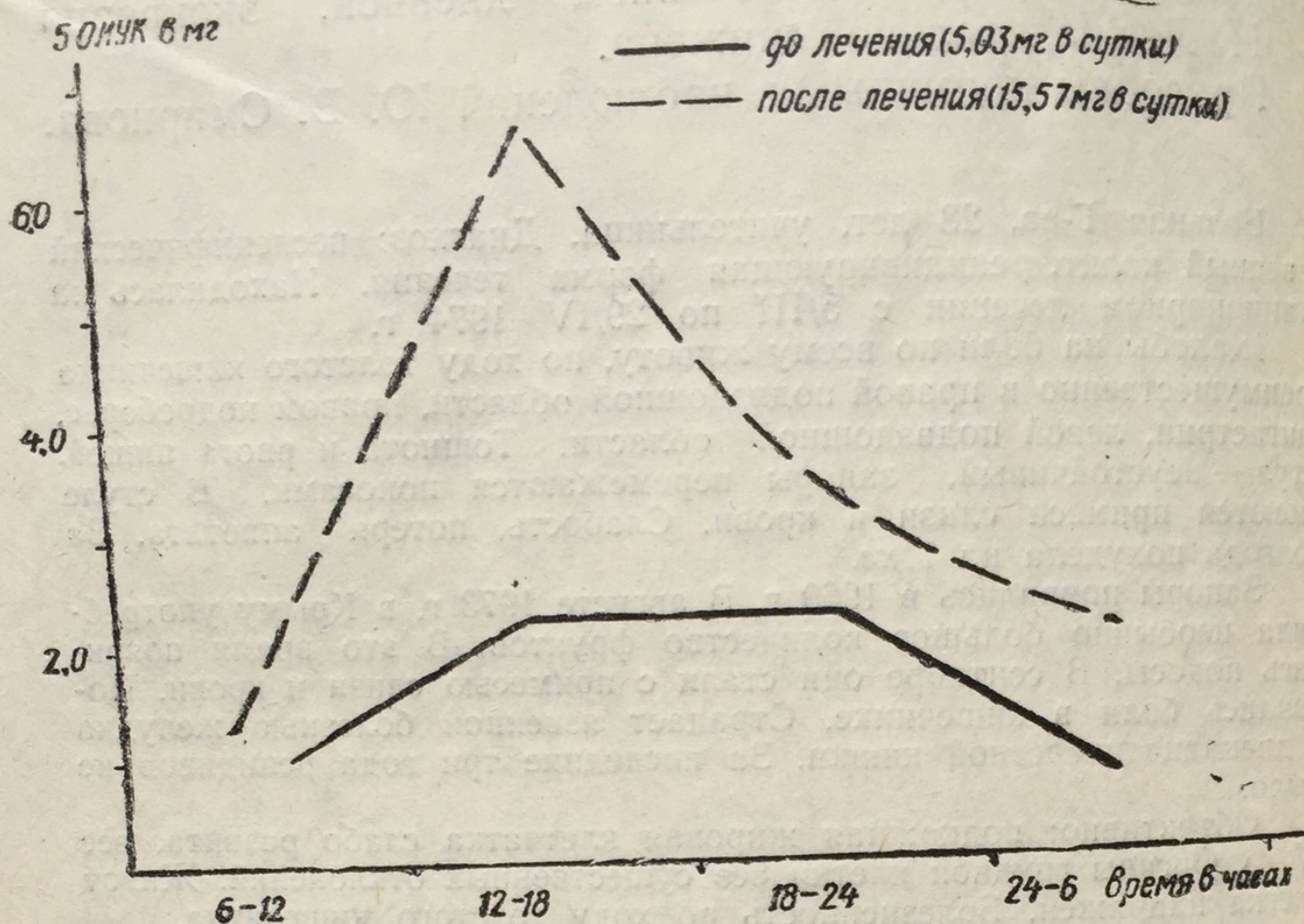


Рис. 15. Кривая экскреции 5-ОИУК.

В дуоденальном содержимом

порция А — 25,7, к концу курса лечения 5,2 мкг%,

порция В — 7,8, к концу курса лечения 5,4 мкг%,

порция С — 24,7, к концу курса лечения 0.

Тромбоцитов крови 423 000 в 1 мм<sup>3</sup>.

Эффект примененной комплексной терапии оказался хорошим. Исчезли все жалобы, определены положительные сдвиги и в объективных показателях.

Как видно из приведенной истории болезни, несмотря на первоначально выраженную клиническую картину, больная быстро поддавалась терапии. Она находится на диспансерном наблюдении при нашем гастроэнтерологическом кабинете, где проводится противорецидивная терапия, обострения заболевания в эти годы не было. Во время обострения наблюдалась низкая общая серотонинемия при высоком содержании СТ в местной среде и низкой экскреции 5-ОИУК. После курса комплексной терапии уменьшился выброс серотонина в кишечник, усилился катаболизм СТ, о чем говорит усиление его выделения с мочой. Параллельно наблюдались улучшения местной микроциркуляции (Ю. В. Смирнов) и

желчсекретор  
нова).  
Больной Г-в,  
ческая рецидивир  
течение. Находил  
16/II 1974 г.  
Стул 10—15  
нием каловых ма  
та. Слабость. Бо  
обострений, посл  
дел на 3,5 кг. Ст  
не обнаружены  
варенные омыле  
Ректороманс  
стая гиперемиро  
при дотрагиван  
номерны по ка  
микрогеморраги  
Ирригоскоп  
контуры этих  
сглажены, без  
ны, слизистая  
пневморельефе  
Содержани

Ритмика экс

Этот сл  
кишечного  
резкий ск

Больная  
лого течени  
поднимается  
ти без кало  
болела ост  
ства молок  
начально с  
инфекцион  
эффективн  
дизентерии  
логическое  
более чем  
участност  
дистония.  
Выражен  
2880 тыс.  
клеток, Р



желчсекреторной функции печени (Ф. Г. Шигабутдинова).

Больной Г-в, 47 лет, рентгенотехник. Диагноз: НЯК, хроническая рецидивирующая форма средней тяжести; кишечное кровотечение. Находился на стационарном лечении с 22/XI 1973 г. по 16/II 1974 г.

Стул 10—15 раз в сутки со слизью и кровью с малым содержанием каловых масс, боли преимущественно в левой половине живота. Слабость. Болен 8 лет. За это время наблюдались несколько обострений, последнее обострение началось в августе 1973 г. Похудел на 3,5 кг. Стул в основном слизисто-кровянистый. В копрограмме обнаружены мышечные волокна, растительная клетчатка, непереваренные омыленные жиры.

Ректороманоскопия: тубус введен на глубину до 15 см, слизистая гиперемирована, отечна, имеются геморрагии, кровоточащие при дотрагивании. При ректомикроскопии — сосуды извиты, неравномерны по калибру, имеются аневризмы микрососудов, сплошь микрогеморрагии.

Ирригоскопия: просвет дистальных отделов кишечника узкий, контуры этих отделов и поперечно-ободочной кишки выпрямлены, сглажены, без гаустрации. Слепая и восходящая кишка гипотоничны, слизистая изменена — складки выпрямлены и сглажены. На пневморельефе местами зернистость.

Содержание серотонина в крови 19,8 мкг%.

В дуоденальном содержимом  
порция А — 5,9 мкг%  
порция В — не определяется  
порция С — не определяется.

Ритмика экскреции 5-ОИУК:  $\frac{6-12 \text{ ч}}{1,7 \text{ мг}} \cdot \frac{12-18 \text{ ч}}{2,6 \text{ мг}} \cdot \frac{18-24 \text{ ч}}{2,1 \text{ мг}} \cdot \frac{24-6 \text{ ч}}{1,2 \text{ мг}}$

Этот случай интересен тем, что на фоне профузного кишечного кровотечения после ирригоскопии получился резкий скачок уровня серотонинемии.

Больная Х-ва, студентка, 19 лет, с острой формой НЯК тяжелого течения. Жалобы на сильнейшую слабость (больная с трудом поднимается с постели), стул слизисто-гноино-геморрагический, почти без каловых масс, разлитая болезненность по всему животу. Заболела остро 15/IX 1973 г. после употребления большого количества молока (раньше молоко не любила и почти не пила). Первоначально она была госпитализирована с диагнозом дизентерия в инфекционную больницу. Проведенные исследования, а также неэффективность терапии дали возможность отвергнуть диагноз дизентерии и подтвердить НЯК. 24/X переведена в гастроэнтерологическое отделение в состоянии крайней прострации, похудевшая более чем на 15 кг. Объективно бросается в глаза кахексия, безучастность больной, дистрофические изменения сердца, сосудистая дистония. Живот мягкий, сигма пальпируется в виде плотного тяжа. Выраженная общая интоксикация с анемией. Нв — 8,8 г%, эритроциты — 2880 тыс., лейкоцитов — 13 600 со сдвигом до 27% палочкоядерных клеток, РОЭ — 40 мм/ч.



Из-за тяжести состояния рентгеноскопические и ректороманоскопические исследования были сделаны только на этапе затихания болезни и они подтвердили диагноз.

Был применен комплекс терапии с включением 8 г сульфасалазина в сутки, инъекций гидрокортизона, витаминов, многократных переливаний крови, плазмы, дезинтоксикационных растворов, местной терапии в виде микроклизм и др. Причем терапия была гибкой и много раз пересматривалась в процессе лечения.

Результаты лечения хорошие. Больная 14/XII, т. е. через 50 дней, выписана из стационара вполне в удовлетворительном состоянии. Находилась сначала на пролонгированной терапии, затем на противорецидивной, в настоящее время без труда продолжает учебу.

Содержание серотонина в крови при поступлении 8,5 мкг%, в процессе лечения наступила активация энтерохромаффинной ткани, серотонин повысился до 31,5 мкг%. При выписке снизился до 5,0 мкг%. При дальнейшем диспансерном наблюдении он остался стабильным.

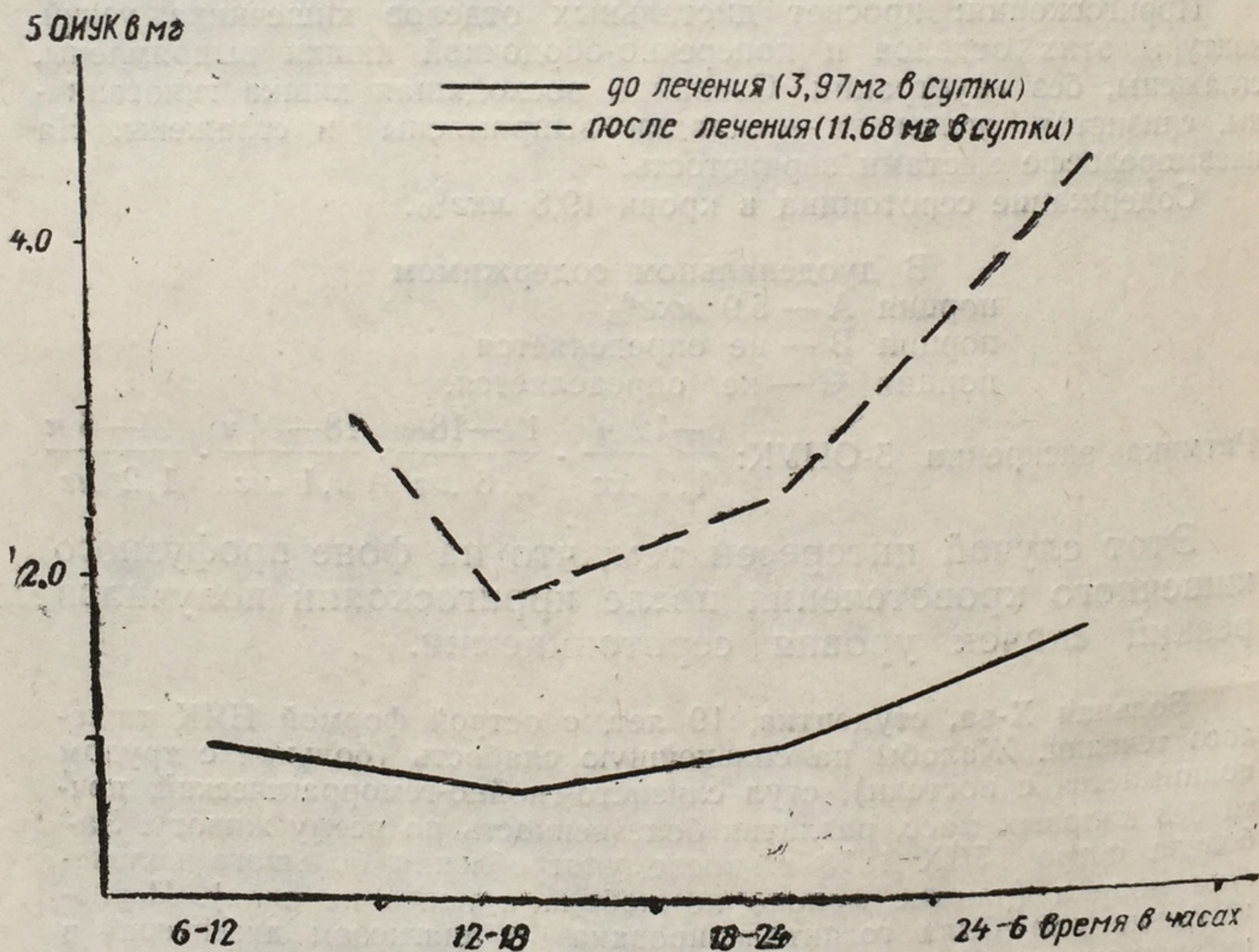


Рис. 16. Кривая экскреции 5-ОИУК.

Приведенный случай интересен не только тем, что он подтверждает подавление серотонинергической реакции организма при тяжелых формах НЯК, но и тем, что он показывает роль генетического фактора в патогенезе НЯК. Больная в жизни редко употребляла молоко и,

когда она очутилась в ортостатическом положении в ортостатическом случае сыграла недостаточность.

Наблюдения в энтероколитах др. вторичных поражений желудка и желчного пузыря незначительной цифрой лечение относится

#### Экскреция ОИУК

Заболевание	6—12 ч
НЯК	$1,48 \pm 0,1$
Вторичные колиты	$1,87 \pm 0,1$
Постдизентерийные	$2,87 \pm 0,1$
Проктосигмоидит	$1,67 \pm 0,1$

При проктомагии оказался в утробе. Представляет собой уринарный контроль. Анализ из кала, что при воспалении или иной мере энтерохромаффинных энтероколитах уровень серотонина в кале особенно таков. Заболевание держание. Состояние телом снижено, в ко-



когда она очутилась на молочной диете, наступила острая поломка в организме. Можно полагать, что в данном случае сыграла роль скрытая энзимная (лактазная) недостаточность.

Наблюдения за уринарной экскрецией 5-ОИУК при энтероколитах другой этиологии показали, что при вторичных поражениях кишечника, связанных с патологией желудка и желчевыводящей системы, суточный выброс деривата незначительно снижен по сравнению с контрольной цифрой ( $8,43 \pm 0,84$  мг%), наибольшее выделение относится к вечерней и ночной порциям.

Таблица 28

Экскреция ОИУК при различных этиологических формах энтероколита

Заболевание	Среднее содержание 5-ОИУК в мг				
	6—12 час	12—18 час	18—24 час	24—6 час	всего
НЯК . . . .	$1,48 \pm 0,12$	$2,26 \pm 0,24$	$1,87 \pm 0,22$	$2,10 \pm 0,22$	7,52
Вторичные колиты	$1,87 \pm 0,22$	$1,85 \pm 0,20$	$2,50 \pm 0,34$	$2,40 \pm 0,36$	8,43
Постдизентерийные	$2,87 \pm 0,51$	$3,11 \pm 0,37$	$2,61 \pm 0,30$	$2,68 \pm 0,56$	11,47
проктосигмоидит .	$1,67 \pm 0,18$	$2,32 \pm 0,30$	$2,20 \pm 0,29$	$2,28 \pm 0,29$	8,48

При проктосигмоидитах выброс 5-ОИУК наименьшим оказался в утренние часы, затем был равномерным. Представляет интерес постдизентерийный колит, при котором уринарная экскреция деривата была выше, чем у контрольной группы людей (табл. 28).

Анализ изложенного в настоящей главе указывает, что при воспалительных поражениях кишечника в той или иной мере имеется определенная заинтересованность энтерохромаффинной системы. В большинстве случаев энтероколитов повышается содержание СТ в крови, причем уровень серотонинемии во многом зависит от характера течения заболевания. При очень тяжелом течении, особенно такого серьезного патогонетически сложного заболевания, как неспецифический язвенный колит, содержание СТ понижается. Это может служить показателем снижения компенсаторных механизмов в организме, в которых, безусловно, принимает участие этот



биологически важный амин. Наряду с изменением содержания общециркуляторного серотонина изменяется и интенсивность выброса его в местную среду кишечника.

Интенсивность уринарной экскреции 5-ОИУК не всегда коррелирует с уровнем серотонинемии. В большинстве случаев отмечаются обратные соотношения. Биоритм выделения 5-ОИУК в течение суток изменяется по-разному. Все же как у здоровых, так и у больных чаще всего пики выделения деривата относятся к дневным и ночным часам. В суждениях о причинах отмеченных отклонений могут быть использованы те же аргументы, которые нами изложены в резюме по поводу язвенной болезни желудка.

Следует отметить, что наступившие изменения в серотониновом обмене у большинства больных имеют стойкий характер. Получение общеклинического эффекта далеко не всегда сопровождается полной нормализацией серотонинергической реакции в организме. Об этом свидетельствует факт, что на позднем этапе реабилитации больных в условиях диспансерного наблюдения и при поступлении на санаторно-курортное лечение средний уровень концентрации серотонина в крови у больных энтероколитами составлял  $18,34 \pm 0,8 \text{ мкг \%}$ , отмечалось также некоторое повышение серотонина в дуоденальном содержимом. В то же время уринарный выброс 5-ОИУК был в пределах контрольной нормы.

\* \* \*

Таким образом, мы выяснили, что ацетилхолин и серотонину принадлежит важная роль в регуляции моторно-секреторной деятельности органов пищеварения. Результаты экспериментов, проведенных в физиологической лаборатории, показали, что в ходе периодической деятельности желудка и кишечника холинергическая система претерпевает значительные изменения.

Особое внимание в течение ряда лет было привлечено к изучению состояния нейромедиаторных систем при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Наши наблюдения за содержанием ацетилхолина и ферментов его гидролиза — ацетилхолинэстеразы и холинэстеразы, серотонина в периферической крови, бассейне сосудов желудка, тканях желудка в очаге поражения и интактной зоне, а также медиаторов и их мета-



болитов в биологических экскретах, позволили выявить ряд положений.

Установлено, что степень активности холинергической и серотонинергической систем при патологиях желудка, в первую очередь язвенной болезни, находится в определенной зависимости от индивидуальных особенностей организма пациента: некоторых факторов внешней среды, от фазы и этапа развития заболевания, его локализации и др. В частности, установлена четкая зависимость между высотой содержания ацетилхолина в крови и характером трудовой деятельности людей. Наиболее высокая ацетилхолинемия отмечена у людей, выполняющих работы, связанные с физическим и нервно-эмоциональным напряжением. Именно эта профессиональная категория людей: водители городского транспорта, механизаторы и др.—наиболее часто болеет язвенной болезнью. Эти профессии, очевидно, должны рассматриваться как «профессии риска».

Выраженность отклонений холинергической и серотонинергической реакций организма находится также в определенной зависимости от возраста больных, давности заболевания, типа его течения, локализации. Возможно предположить, что последние два фактора сами обусловлены выраженностью нейрогуморальной реакции. В молодом возрасте у больных значительно чаще встречается гиперацетилхолинемия, что соответствует преобладанию нейровегетативного типа клинического течения язвенной болезни и дуоденальной локализации. В возрасте старше 50 лет процент больных с повышенным содержанием ацетилхолина и особо высокой ацетилхолинемией сравнительно ниже, чем в молодом. В то же время растет число больных с повышенным содержанием серотонина, что, очевидно, связано с немедиаторным биологическим свойством этого амина вызывать сужение сосудов желудка и тем самым оказывать антитрофическое местное воздействие. Этим, вероятно, обусловлен преимущественно трофический тип течения болезни в этом возрасте.

Наиболее выраженное гиперреактивное состояние медиаторов наблюдается на этапе разгара заболевания, при давности его 2—5 лет. После давности заболевания 10 лет активность медиаторной системы падает.

При патологических состояниях, в частности заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в суждениях о



глубине нарушений холинергической медиации особое значение приобретают параллельные наблюдения за высотой концентрации ацетилхолина и активностью гидролизующих его ферментов. Эти наблюдения способны дать ответ о степени нейрогуморальной компенсации и адаптации в условиях «поломки» в организме, установить в определенной степени дифференцированный подход к терапии и дальнейший прогноз. При этом следует учесть, что биологическое значение ацетилхолинэстеразы и холинэстеразы не равноценно, они подключаются к гидролизу при разных концентрациях медиатора.

Нами выявлены пять различных форм взаимоотношений в холинергической системе. Прогностически наиболее благоприятным следует считать состояние гиперергической компенсации, т. е. когда в момент обострения заболевания адекватно повышается содержание медиатора и фермента. В этих случаях терапия оказывается наиболее успешной.

Наименее благоприятным является состояние декомпенсации, особенно в случаях, сопровождающихся понижением содержания ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы (холинергическая анергия). Обычно такие взаимоотношения наблюдались при осложненном течении язвенной болезни и раке желудка.

Напряженность нейрогуморальных процессов в бассейне желудочных сосудов, воротной вене оказалась несколько выше, чем в периферической крови, что, очевидно, свидетельствует о повышенном освобождении АХ окончаниями ветвей блуждающего нерва и СТ энтерохромаффинными клетками.

Установлены отличия в тканевом течении нейрогуморальных реакций при язвенной болезни желудка и раке желудка как в зоне поражения, так и в интактной зоне.

Сказанное, очевидно, дает ответ на вопрос, почему применение идентичного комплекса терапии часто в одних случаях является результативным, а в других нет. Все это лишний раз подтверждает, что эффективность терапии зависит от правильного подбора лечебных средств с учетом реактивности организма на данном этапе, которым обусловлены особенности течения заболевания у каждого индивидуума.

## ЛИТЕРАТУРА

- Альперн Д.  
Альперн Д.  
«Медгиз», 1963.  
Альперн Д.  
патологии», 1946,  
Андрухин С.  
Аничков С.  
Аничков С.  
Л., «Медицина»,  
Аничков С.  
мед.», 1974, 9, 29.  
Анохин П.  
1971, 2, 1, 3.  
Аносов Н.  
Артемьев  
«Советская мед.»  
Аруин Л.  
Аруин Л.  
6, 81.  
Асадулаев  
СССР», 1971, 57,  
Асадулаев  
мед.», 1971, 1972  
Бабкин Б.  
лез. Л., «Медици  
Бабский  
«Бюлл. эксп. био  
Бабский  
1948, 34, 3.  
Бадалько  
типерстной кишк  
Баранов  
СССР. 1954, 3, 4  
Баранов  
по физиолог. и  
кова. Иваново,  
Бассалы  
«Клиническая м  
Бассалы  
пробл. гастроэн  
Бакшеев  
матки. Киев, «З  
9  
В-566



## ЛИТЕРАТУРА

- Альперн Д. Е. «Советская мед.», 1937, 4, 3.
- Альперн Д. Е. Холинергические процессы в патологии. М., «Медгиз», 1963.
- Альперн Д. Е., Бергер Е. Н., Фасенко Т. Ф. «Архив патологии», 1946, 8, 3.
- Андрухин Е. В. «Советская мед.», 1965, 5, 27.
- Аничков С. В. «Неврологический вестник», 1914, 21, 3, 861.
- Аничков С. В. Избирательные действия медиаторных средств, Л., «Медицина», 1974.
- Аничков С. В., Заводская И. С. и др. «Клиническая мед.», 1974, 9, 29.
- Анохин П. К., Судаков К. В. «Успехи физиолог. наук», 1971, 2, 1, 3.
- Аносов Н. Н. «Бюлл. эксп. биолог. и мед.», 1946, 21, 3, 16.
- Артемьев Е. Н., Альтшулер Б. А., Курчатов М. К. «Советская мед.», 1973, 6, 3.
- Аруин Л. И. «Клиническая мед.», 1975, 1, 18.
- Аруин Л. И., Никитин Г. А. «Клиническая мед.», 1976, 6, 81.
- Асадулаев Г. Г., Хамитов Х. С. «Физиолог. журн. СССР», 1971, 57, 8, 1184.
- Асадулаев Г. Г., Хамитов Х. С. «Бюлл. эксп. биолог. и мед.», 1971, 1972, 10, 11.
- Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез. Л., «Медицина», 1960.
- Бабский Е. Б., Муликов А. И., Харитонов М. Н. «Бюлл. эксп. биолог. и мед.», 1936, 2, 1, 44.
- Бабский Е. Б., Минаева П. Ф. «Физиолог. журн. СССР», 1948, 34, 3.
- Бадылькес С. О. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. М., Медгиз, 1956.
- Баранова Н. Ф. Тр. Ин-та физиолог. им. И. П. Павлова АН СССР. 1954, 3, 480.
- Баранова Н. Ф., Сперанская Е. Н. Тр. научн. конф. по физиолог. и патол. пищевар. системы, посвящ. памяти К. М. Быкова. Иваново, 1960, 64.
- Бассалык Л. С., Мещерякова С. А., Меликова М. Ю. «Клиническая мед.», 1972, 6, 86.
- Бассалык Л. С., Кованова Л. А. В кн.: Актуальн. пробл. гастроэнтеролог. М., 1972, 5, 16.
- Бакшеев Н. С., Орлов Р. С. Сократительная функция матки. Киев, «Здоровье», 1976.



- Беляева З. В. «Клиническая мед.», 1958, 2, 26.
- Бергер Э. Н. О роли некоторых гуморальных факторов в деятельности нервной системы. Автореф. докт. дисс. Ростов-на-Дону, 1962.
- Берестов В. А. Уч. записки Казанск. вет. ин-та, 1956, 62, 63.
- Билич И. Л. Материалы Поволжск. конф. физиолог., биохим. и фармакол. 1961, 76.
- Билич И. Л. Тр. Казанск. мед. ин-та. 1964, 14, 373.
- Билич И. Л. Сравнительные данные о состоянии нейрогуморальной регуляции при различном течении язвенной болезни. Автореф. докт. дисс. Казань, 1966.
- Билич И. Л., Березовский Б. С. «Казанск. мед. журн.», 1959, 6, 46.
- Билич И. Л. Материалы симпоз., посвящ. 100-летию А. Ф. Самойлова. Казань, 1967, 41.
- Билич И. Л., Булатова Т. П. и др. Материалы симпозиума, посвящ. 100-летию А. Ф. Самойлова. М., 1967, 43.
- Билич И. Л., Федорова Н. В. В кн.: Биогенные амины. М., 1967, 46, ч. 1.
- Билич И. Л., Мурычева А. А., Сабурова В. А. В кн.: Биогенные амины. М., 1967, 48, ч. 1.
- Билич И. Л., Нуянзина Т. П., Смирнов Ю. В. «Терапевт. архив», 1972, 2, 65.
- Билич И. Л., Смирнов Ю. В. «Терапевт. архив», 1975, 5, 138.
- Билич И. Л., Богоявленский В. Ф., Смирнов Ю. В. «Терапевт. архив», 1977, 2, 48.
- Блюгер А. Ф., Израйлет Л. И. В кн.: Актуальн. вопр. патогенеза, клиники и лечения инфекц. болезней. Рига, 1962, 61.
- Богач П. Г. Механизм нервной регуляции моторной функции тонкого кишечника. Киев, Изд-во Киевского ун-та, 1961.
- Боголепов Н. Н. Ультраструктура синапсов в норме и патологии. М., «Медицина», 1975.
- Болдырев В. Н. *Ergebn der physiol.* 1929, 9, 506.
- Бондарь З. А. «Терапевт. архив», 1971, 4, 16.
- Бондарь З. А., Кассиль Г. И., Шведский Г. И. «Терапевт. архив», 1973, 12, 60.
- Бурденко Н. Н. Тр. Всероссийск. съезда патологов. 1929.
- Быков К. М., Курцин И. Т. Кортиковисцеральная теория патогенеза язвенной болезни. Л., Изд-во АМН СССР, 1952.
- Валеева М. Г. Динамика процессов сенсибилизации и десенсибилизации и некоторые возможности их изменения при сыпороточной аллергии. Автореф. канд. дисс. Казань, 1964.
- Варга Э. «Журн. общей биолог.», 1959, 20, 1, 3.
- Василевский М. А., Малкиман И. В. и др. В кн.: Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований. М., 1954.
- Василенко В. Х., Кочергин И. Г. «Клинич. мед.», 1963, 8, 6.
- Василюк В. Н. «Терапевт. архив», 1974, 12, 64.
- Верхратская Н. С., Грабина Л. Л. Тр. научн. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1967, 375.
- Визор А. Д., Сулема Т. А. Тезисы I Всесоюзного съезда гастроэнтерол. М., 1973, 75.

Влади  
ни желудка  
ке. Автореф.  
Волко  
хим. и фарма  
Гаран  
В на аллер  
дисс. Казань  
Гелле  
22. Гелле  
1, 107.  
Гербс  
Гинец  
пульса и эво  
Глебо  
Глебо  
Глебо  
Голик  
холинэстера  
Гольд  
Гордо  
ральной ре  
лудка. М.,  
Греч  
временной  
Греч  
328.  
Гром  
пина», 196  
Грох  
Губе  
Л., 1949, 6  
Дар  
клинич. х  
Дов  
Дов  
Дов  
желез. Ав  
Дум  
ний на д  
Львов, 19  
Его  
Заг  
СССР», 1  
Зеф  
обмен, ф  
1975.  
Каг  
Кам  
Кас  
Кач  
СССР»,  
Кие  
9\*



Владимирова Т. П. Обмен серотонина при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и оперированном желудке. Автореф. канд. дисс. Казань, 1970.

Волкова И. Н. Материалы II Поволжск. конф. физиол., биохим. и фармакол. Казань, 1961, 114.

Гаранина И. П. К вопросу о механизме действия витамина В на аллергическую реактивность зоба голубей. Автореф. канд. дисс. Казань, 1951.

Геллер Л. И., Козлова З. Н. «Терапев. архив», 1969, 8, 22.

Геллер Л. И., Котова Л. Н. «Вопр. онкологии», 1970, 1, 107.

Гербст В. В. «Терапев. архив», 1923, 1, 78.

Гинецинский А. Г. Химическая передача нервного импульса и эволюция мышечной функции. Л., «Наука», 1970.

Глебов Р. Н. «Успехи соврем. биологии», 1970, 70, 1 (4), 26.

Глебов Р. Н. и др. «Биохимия», 1970, 35, 1084.

Глебов Р. Н. Успехи нейробиологии. Л., «Наука», 1974, 39.

Голиков С. Н., Розенгарт В. И. Холинэстераза и антихолинэстеразные вещества. Л., «Медицина», 1964.

Гольдштейн Э. Х. Физиол. журн. СССР, 1927, 9, 1, 148.

Гордон О. Л. Клиническое значение нарушений нейрогуморальной регуляции при некоторых патологических состояниях желудка. М., Изд-во АМН СССР, 1945.

Гречишкин Л. Л., Мельникова Т. А. Достижения современной фармакологии. Л., «Наука», 1976, 292—301.

Гречишкин Л. Л. «Фармакол. и токсикол.», 1970, 33, 3, 328.

Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., Медицина, 1966.

Гроховский Л. П. «Терапев. архив», 1970, 5, 45.

Губергриц М. М. Тр. XIII Всесоюзн. съезда терапевтов. Л., 1949, 60.

Дарахавидзе-Миматашвили М. Тр. ин-та эксп. и клинич. хирургии и гематол. Тбилиси, 1953, т. 4, 189.

Довгань З. В. «Вопр. физиол.», Киев, 1951, 104.

Довгань З. В. «Вопр. физиол.», Киев, 1952, 2, 60.

Довгань З. В. Нервный механизм возбуждения желудочных желез. Автореф. дисс. Львов, 1953.

Думин Н. Я. Пути распространения нервных тормозных влияний на двигательную функцию желудка собаки. Автореф. дисс. Львов, 1951.

Егорова Г. И., Коровин К. Ф. «Клинич. мед.», 1974, 9, 34.

Загороднева А. Г., Моргун Е. Г. и др. «Физиол. журн. СССР», 1973, 59, 940.

Зефилов Л. Н., Рахманкулова Г. М. Медиаторный обмен, физиологическая роль и фармакология. Казань, Изд-во КГУ, 1975.

Каграманов К. М. Сб. тр. Азерб. мед. ин-та, 1958, т. 6, 12.

Каменская М. А. «Успехи физиол. наук», 1972, 3, 22.

Кассиль Г. Н. Гомеостазис. БМЭ, т. 7, 1007—1015, 1958.

Качалов Ю. П., Ноздрачев А. Д. «Физиол. журнал СССР», 1972, 58, 1695.

Кибяков А. В. «Успехи совр. биол.», 1959, 47, 3, 265.



Кибяков А. В. Химическая передача нервного возбуждения. М.—Л., «Наука», 1964.

Кибяков А. В., Узбеков А. А. «Бюлл. эксп. биол. и мед.», 1950, 29, 3, 202.

Климов П. К. Функциональные взаимосвязи в пищеварительной системе. Л., «Наука», 1976.

Климов П. К., Устинов В. Н. «Успехи физиол. наук», 1973, 4, 3.

Книпст И. Н. «Бюлл. эксп. биол. и мед.», 1946, 21, 3, 3, 19.

Коваль Л. А. О роли адреналина и ацетилхолина в регуляции моторной функции тонкого кишечника. Автореф. дисс. Киев, 1961.

Коган Д. Е., Решап Б. Я. «Терапевт. архив», 1957, 4, 27.

Колодий В. П. Сб. научн. работ Харьковск. мед. ин-та, 1955, 34, 149.

Комаров Ф. И., Захаров Л. В., Лисовский В. А. Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека. Л., «Медицина», 1966.

Комиссарова И. В., Френкель И. Д., Выгоднер Е. Б. «Клинич. мед.», 1975, 1, 52.

Корочкин Л. И. Дифференцировка и старение вегетативного нейрона. М.—Л., «Наука», 1965.

Костюк П. Г. «Физиология человека и животных», 1972, 10, 5.

Коштоянц Х. С. Докл. АН СССР, 1939, 19, 4, 317.

Коштоянц Х. С., Турпаев Т. М. Докл. АН СССР, 1946, 54, 181.

Коштоянц Х. С., Булатова Н. Н. Докл. АН СССР, 1950, 71, 1, 199.

Кузин М. И., Чистова М. А., Кулакова А. М. «Хирургия», 1969, 6, 120.

Кулаков Е. П. Влияние интрамуральной желудочной ваготомии на систему ацетилхолин — холинэстераза, секреторную и моторно-эвакуаторную функцию желудка. Автореф. канд. дисс. Казань, 1975.

Курский М. Д. Успехи нейрохимии. Л., 1974, 179.

Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимическая основа механизма действия серотонина. Киев, «Наукова думка», 1974.

Курцин И. Т. Механорецепторы желудка и работа пищеварительного аппарата. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1952.

Кушманова О. Д., Букач Р. К., Днепров Т. И. «Клинич. мед.», 1975, 8, 51.

Кушнир В. Е. «Врачебное дело», 1973, 9, 84.

Лебедев Н. Н. Физиология и патология периодической деятельности пищеварительного тракта. М., «Медицина», 1967.

Лебедева Р. П., Лебедев Н. Н. «Бюлл. эксп. биол.», 1972, 2, 30.

Лебедева Р. П., Меликова М. Ю. Актуальные вопр. гастроэнтерол. М., 1975, 35.

Лепорский Н. И. «Терапевт. архив», 1936, 14, 2, 175.

Лещинский Л. А. «Казанск. мед. журн.», 1977, 3.

Лившиц Л. Я., Рубин В. И. «Лабораторное дело», 1961, 3, 15.



Лифшиц Ш. И., Билич И. Л. Тр. КГМИ. Казань, 1947, 227.

Логинов А. С., Алексеев В. Ф., Сальникова Г. М. «Актуальн. вопр. гастроэнтерол.», М., 1976, 38.

Лорие И. Ф. «Советская медицина», 1964, 12, 115.

Лушникова Л. А. О фармакодинамическом действии никотиновой кислоты. Автореф. канд. дисс. Казань, 1952.

Магамедов Ш. М. Влияние серотонина на показатели желудочной секреции в эксперименте и при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дисс. Махачкала, 1973.

Майоров В. М., Ганченко Л. И. Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Т. 4. М., 1971.

Малкин З. И. Терапевтические очерки. Казань, Татиздат, 1952.

Малкин З. И., Билич И. Л. В кн.: Материалы симпозиума ин-та витаминологии. М., 1969, 31.

Малкина Д. И., Хамитов Х. С. «Физиолог. журн. СССР», 1960, 46, 5, 565.

Массевич Ц. Г. Аспирационная биопсия слизистых оболочек желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки. Л., «Медицина», 1967.

Матросова Е. М. Двигательная деятельность желудка и ее связь с секрецией желудочного сока. М.—Л., «Наука», 1964.

Матросова Е. М., Солодкина О. В. Научн. сообщ. ин-та им. Павлова АН СССР. М., 1959, 2, 193.

Матюшкин Д. М. О функциональных обратных связях в синапсе (факты и гипотезы). Л., «Наука», 1975.

Маянская К. А., Чудина М. Х. Тр. КГМИ. Казань, 1944, 2, 193.

Маянская Н. Н. Научн. тр. КГМИ. Казань, 1967, 24, 98.

Меньшиков В. В., Бассалык Л. С., Голубкина М. П. «Терапевт. арх.», 1968, 2, 11.

Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. О молекулярном механизме действия. Л., «Наука», 1970.

Могильницкий Б. Н. Тр. I Всеросс. съезда патологов, 1924, 436.

Мордовцев А. И. Опыт анализа механизма внепищеварительной моторной деятельности желудка. Сталинабад, 1959.

Мостун В. Ф. «Голодная» моторная деятельность различных участков пищеварительного тракта при одновременном ее изучении. Вопросы физиолог. и патологии. Медгиз, 1958.

Науменко Е. В., Попова Н. К. Серотонин и мелотонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск, «Наука», 1975.

Нестерова А. П., Доронин П. П. и др. Тезисы I Всесоюзн. конф. «Клинические и экспериментальные аспекты диетологии». М., 1974.

Никольский Е. Е. Механизм мионеврального блока при прямом низкочастотном раздражении скелетной мышцы и участие ацетилхолина в процессе саморегуляции в синапсе. Автореф. канд. дисс. Казань, 1974.

Ноздрачев А. Д. «Успехи физиолог. наук», 1976, 7, 2, 43.

Опарин А. Г., Газизов Р. М. «Терапевт. архив», 1976, 3, 25.



Орлов Р. С. Физиология гладкой мускулатуры. М., «Медицина», 1967.

Орлов Р. С. Нервно-мышечная передача в гладких мышцах. Физиология и фармакология синаптической передачи. Л., «Наука», 1973.

Орлов Р. С., Хамитов Х. С., Улумбеков Э. Г. «Успехи физиол. наук», 1971, 2, 2, 26.

Первухин М. К., Богомоллов Б. П. «Клинич. мед.», 1975, 8, 55.

Плечкова Е. К. «Архив анатом., гистол., эмбриол.», 1963, 44, 24.

Полетаев Г. И. «Физиол. журн. СССР», 1969, 55, 5, 583.

Полетаев Г. И. «Бюлл. эксп. биол. и мед.», 1970, 14.

Полетаев Г. И. IV межд. биофиз. конгр. М., 1972, 3, 285.

Полетаев Г. И. Значение гуморальных факторов в механизме передачи возбуждения с нерва на скелетную мышцу. Автореф. докт. дисс. Казань, 1974.

Поздняков О. М. Актуальные проблемы общей патологии и патофизиологии. М., «Медицина», 1976.

Покровский А. А. Тезисы I Всесоюз. конф. «Клинические и экспериментальные аспекты диетологии». М., 1974.

Португалов В. В., Яковлев В. А. «Вопр. медицинской химии». 1953, 5, 188.

Прозоровский В. Б., Саватеев Н. В. Неантихолинэстеразные механизмы антихолинэстеразных средств. Л., «Медицина», 1976.

Прокопенко В. Г. «Бюлл. эксп. биол. и мед.», 1942, 13, 3—4, 91.

Прощенко К. М. «Врачебное дело». 1964, 11, 41.

Радбиль О. С. Язвенная болезнь и ее лечение. Казань, Изд-во КГУ, 1969.

Радбиль О. С., Вайнштейн С. Г. Эндокринная система и желудок. Казань, Изд-во КГУ, 1973.

Разенков И. П. Новые данные по физиологии и патологии пищеварения. М., «Медгиз», 1948.

Райскина М. Е. Биохимия нервной регуляции сердца. М., «Медгиз», 1962.

Розенгарт В. И. «Успехи нейрохимии», Л., 1974, 196.

Россин Я. А. «Усп. соврем. биологии», 1939, т. 10, 2, 249.

Рысс С. М., Рысс Е. С. «Терапев. архив», 1963, 3, 3.

Саакян А. Г., Шварц В. Я. «Клинич. мед.», 1976, 10, 38.

Сальникова Г. М. Актуальные вопр. гастроэнтерол. М., 1974, 7, 175.

Самсон Е. И. «Клинич. мед.», 1975, 8, 39.

Самсон Е. И., Кравченко В. А. и др. «Клинич. мед.», 1975, 6, 74.

Селиванова А. Т., Голиков С. Н. Холинергические механизмы нервной деятельности. Л., «Медицина», 1975.

Свешников А. И., Стойлов Л. Д. «Советск. мед.», 1968, 10, 24.

Сибиркин Н. В., Егорова Г. И. «Актуальн. вопр. гастроэнтерол.», М., 1975, 8, 162.

Склярлов Я. П., Карпенко Л. Н. «Физиолог. журн. СССР», 1961, 4, 472.

Склярлов Я. П., 1962, 4  
СССР», 1962, 4  
Склярлов Я. П.  
роль медиаторов  
Смирнов  
неспецифическо  
Казань, 1975.  
Смирнов  
Сперанский  
Сперанский  
дела нервной с  
Спивак  
Судаков  
Талант  
са, секреторны  
желудочно-киш  
гексаметон.  
Тетяев  
деятельности  
СССР, 1960.  
Терегу  
ной патологии  
Тетель  
1926, 273.  
Туголу  
агностики со  
ское значение  
Турпаев  
рода холинор  
Тягиле  
1948, 48.  
Уголев  
Успен  
Успен  
«Клинич. мед  
Устин  
СССР», 197  
Филим  
1929, 2, 107.  
Фишер  
Френк  
1975, 2, 142.  
Фроль  
Хамит  
1961, 6, 21.  
Хамит  
физиолог. с  
151.  
Хамит  
Механизмы  
ции. Ташкент  
Хамит  
Кулаков  
щеварительны



Скляр Я. П., Кононенко В. С. «Физиол. журн. СССР», 1962, 48, 6, 722.

Скляр Я. П., Котульский И. В. К кн.: Физиол. роль медиаторов. Казань, 1972, 206.

Смирнов Ю. В. Обмен серотонина и микроциркуляция при неспецифическом язвенном и других колитах. Автореф. канд. дисс. Казань, 1975.

Смирнов Ю. В. «Казанский мед. журнал», 1977, 1, 33.

Сперанская Е. Н. Тр. Ленингр. отдела ВИЭМ. 1946, 121.

Сперанская Е. Н. Вопросы физиологии вегетативного отдела нервной системы. М.—Л., «Медицина», 1961.

Спивак А. М. «Гастроэнтерология», 1973, 5, 68.

Судаков К. В. Тр. I ММИ. М., 1960, 8, 91.

Талантов В. В. Динамика лабильности сосудистого тонуса, секреторных нарушений желудка и двигательных расстройств желудочно-кишечного тракта в процессе лечения язвенной болезни гексаметоном. Автореф. канд. дисс. Казань, 1962.

Тетяева М. Б. Эволюция функции блуждающего нерва в деятельности желудочно-кишечного тракта. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1960.

Терегулов А. Г. и др. В кн.: Проблемы кортиковисцеральной патологии. М.—Л., Медгиз, 1952, 274.

Тетельбаум А. Г. Тр. VIII Всесоюз. съезда терапевтов. 1926, 273.

Туголуков В. Н. Современные методы функциональной диагностики состояния слизистой оболочки желудка и их клиническое значение. Л., «Наука», 1969.

Турпаев Т. М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. М., Изд-во АН СССР, 1962.

Тягилева В. П. В кн.: Биогенные амины в клинике. М., 1948, 48.

Уголев А. М. «Терапевт. архив», 1976, 5, 66.

Успенский В. М. «Терапевт. архив», 1975, 2, 39.

Успенский В. М., Ивашкин В. Т., Дорофеев Г. И. «Клинич. мед.», 1975, 11, 37.

Устинов В. Н., Котельникова В. И. «Физиол. журн. СССР», 1970, 56, 426.

Филимонов Д. В., Чирейкин Б. Х. «Врачебное дело», 1929, 2, 107.

Фишер А. А., Поляк Р. И. «Клинич. мед.», 1971, 1, 19.

Френкель И. Д., Комиссарова И. В. «Терапевт. архив», 1975, 2, 142.

Фролькис А. В., Сомова Е. П. «Клинич. мед.», 1974, 8, 120.

Хамитов Х. С., Хамитов Ф. С. «Казанск. мед. журн.», 1961, 6, 21.

Хамитов Х. С., Асадулаев Г. Г. VI Поволжск. конф. физиол. с участием биох., фармак. и морфол. Чебоксары, 1973, 151.

Хамитов Х. С., Агафонов А. А., Кулаков П. Е. В кн.: Механизмы повреждения резистентности, адаптации и компенсации. Ташкент, 1976, 89.

Хамитов Х. С., Агафонов А. А., Вайнштейн С. Г., Кулаков П. Е. В кн.: Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез и ее регуляция. Ташкент, 1974, 293.



Хамитов Х. С., Кулаков Е. П. В кн.: Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез и ее регуляция. Ташкент, 1974, 295.

Хамитов Х. С. В сб.: Вторая конф. о-ва физиолог. наук. София, 1974.

Хромов-Борисов Н. В. Конформации никотиновых холиномиметиков. Достижения современной фармакологии. Л., «Медицина», 1976, 151.

Шаповалов А. И. Клеточные механизмы синаптической передачи. М., «Медицина», 1966.

Шамарина Н. М. Синоптическая передача в тонических и нетонических мышцах. М., «Наука», 1971.

Шестопалова Н. М. Докл. АН СССР, 1949, 68, 6, 1097.

Штерн Л. С. Регуляторы непосредственной среды органов. Тр. Ин-та физиологии. М.—Л., 1938, 3.

Щербаков С. А., Пучков Н. В., Дмитриев В. Ф. «Казанск. мед. журн.», 1928, 10, 963.

Юдаев Н. А. «Вестн. АМН СССР», 1970, 6, 73.

Янушкевичус З., Бакшис И. П. «Клиническ. мед.», 1968, 5, 22.

\* \* \*

Abderhalden E. Untersuchungen über den Einfluss der Art der Ernährung auf die Acetylcholinwirkung und den Sinergismus zwischen Aneurin und Acetylcholin. Pflüg. Arch., 1941, 245, 165.

Adrial A. M., Blaizot J. Sur le role de l'aneurine dans les mecanismes cholinergiques. J. de Physiol., 1953, 45, 20.

Alles G. A., Hawes C. Cholinesterase in the blood of man. J. Biol. Chem., 1940, 133, 374—390.

Aron E., Harschberg A. Choc anaphylactique et cholinesterase serique. Presse med., 1947, 28, 314.

Asher L. M. The meaning of variations in uropepsin excretion. Gastroenterology, 1955, 29, 1336.

Augeran P., Dontcheff L. Sur les reactions aux mediateurs chimiques des conches musculaires longitredinales et circulatres isolees du duodenum de cheval. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, 240, 14, 1575.

Augustinsson K. B., Nachmansohn D. Distinction between acetylcholinesterase and other cholinestersplitting enzymes. Science, 1949, 2847, 98—99.

Besancon F. Les syndromes post-prandiaux des gastrectomises role de la serotonine. Sem. Hop., Paris, 1955, 41, 736—737.

Blackman J. G., Campian D. S., Festier N. Brit. J. Pharmacol., 1959, 106, 169.

Bloom W., Fawett D. A text-book of histology. London, 1968.

Bogdanski D., Weissbach H., Undenfriend S. Pharmacological studies with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. J. Pharm. exp. Therap., 1958, 122, 2, 182—194.

Bojanowicz K., Zurkowski J., Milewski L. Untersuchungen über Dishormonose der Nebennierenrinde in der Ulcuskrankheit. Ztschr. ges. innere Med., 1962, 3, 129—134.



Боянович К. Патогенез язвенной болезни и кора надпочечников. "Клинич. мед.", 1974, 11, 38.

Bülbring E. Smooth muscle potentials recorded in the taenia coli of the guinea-pig. *J. Physiol.*, 1954, 123, 55.

Bülbring E. Membrane potentials of smooth muscle fibres of the taenia coli of the guinea-pig. *J. Physiol.*, 1954, 125, 302.

Bülbring E. Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. *J. Physiol.*, 1955, 128, 200.

Bülbring E. The action of humoral transmitters on smooth muscle. *Brit. med. J.*, 1957, 13, 172.

Bülbring E. Recent observations on smooth muscle. *Yugosl. physiol. et pharmacol. acta*, 1967, 3, 3, 239.

Bülbring E., Lin R. C. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis: the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. *J. Physiol.*, 1958, 140, 381—406.

Bülbring E., Crema A. Observations concerning the action of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic reflex. *Brit. J. Pharm. a. Chemoth.*, 1958, 13, 4, 144—159.

Burnstock G. The autonomic neuromuscular junction. *Proc. XXIV Internat. Cong. of Physiol. Sci.*, Washington, 1968, VI, 7.

Burnstock G. The action of adrenaline on excitability and membrane potential in the taenia coli of the guinea-pig and the effect of DNP on this action and on the action of acetylcholine. *J. Physiol.*, 1958, 143, 183.

Берн Г. Функции химических передатчиков вегетативной нервной системы. М., 1961.

Caesar R., Edwards G., Ruska H. Architecture and nerve supply of mammalian smooth muscle tissue. *J. Biophys. a. Biochem. Cytol.*, 1957, 3, 867.

Cannon W., Washburn A. An explanation of hunger. *Amer. J. Physiol.*, 1912, 29, 5, 441.

Chuiyo N. Site of acetylcholine production in the wall of intestine. *Amer. J. Physiol.*, 1953, 174, 2, 196.

Clark A. W. et al. Effects on the fine structure of the frog neuromuscular junction. *Nature*, 1970, 225, 703.

Corsten M. Bestimmung kleinster Acetylcholinmengen am Lungenpräparate des Froschen. *Pflüg. Arch.*, 1941, 244, 251.

Costa B., Zelter F. *Proc Soc. exp. Biol. Med.*, 1958, 93, 249.

Csillik B. Functional structure of the post-synaptic membrane in the myoneural junction. *Acad. Kiado. Publ. House Hung. Acad. Sci., Budapest*, 1967.

Dale H., Feldberg W. The chemical transmitter of vagus effects to the stomach. *J. Physiol.*, 1934, 81, 320.

Danielopolu D. Le rapport acetylcholine-cholinesterase conditions de production du choc acetylcholinique et conditions qui le defavorisent. *Bull. Acad. Med.*, 1946, 130, 31, 32, 33, 571—574.

Davidson J. D. Cite — B. J. Haverback et al. 1958.

Davis R., Koelle G. B. Electron microscopic localization of acetylcholinesterase at the neuromuscular junction by the gold thiocholine and gold thiolacetic acid methods. *J. Cell. Biol.*, 1967, 34, 157.



Демур Т. Гуморальная регуляция. „Физиол. журн. СССР“, 1938, 24, 1—2, 126.

Dragstedt L. R., Oberhelman H. A., Woodward E. R. Physiology of gastric secretion and its relation to the ulcer problem. *Jama*, 1951, 147, 17, 1615—1620.

Dragstedt L. R., Oberhelman H. A., Ewans S. O., Rigler S. P. Etiologie di l'ulcere gastricae et duodenal. *Lyon Chir.*, 1955, 50, 2, 129—136.

Duncan D. Responses of the gastric musculature of the sheep to some humoral agents and related substances. *J. Physiol.*, 1954, 123, 3, 475.

Dussardier M., Navarro T. Etudo in vitro des actions motrices exercees par l'adrenaline et l'acetylcholine sur les estomacs des bovides. *J. Physiol.*, 1953, 45, 3, 569.

Einchhorn J. H., Salzman Ed. W., Silen W. Cyclic GMP response in vivo to cholinergic stimulation of gastric mucosa. *Nature*, 1974, 248, 5445, 238—239.

Экклс Дж. Физиология нерных клеток. М., Ил., 1959.

Экклс Дж. Физиология синапсов. М., „Мир“, 1966.

Erspamer V. Occurence and distribution of 5-hydroxytryptamine (Enteramine) in the living organism. *Ztschr. Vitamin—Hormon-u. Ferment. Forsch.*, 1957, 9, 1/2, 74—96.

Fatt P., Katz B. An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. *J. Physiol.*, 1951, 115, 320.

Fatt P., Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol. (Lond.)*, 1952, 117, 109.

Felix H., Frojria J., Urvoy A., Morwan G. A propos du role de la serotonine en pathologie digestive apprecie par le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxy-indol aseptique. *Lyon Med.*, 1967, 217, 19, 1391—1419.

Fotino S., Cantacuzino D., Stoiculescu P. Studii si cercetari asupra motilitatii stomacului. Mecanismul inhibitiel gastrice prin acetilcolina. *Stud. si cerc. fiziol. si neurol.*, 1953, 4, 1—2, 169.

Gaddum J. H., Vogt M. Some central actions of 5-hydroxytryptamine and various antagonists. *Brit. J. Pharm. a. Chemother.* 1956, 7, 2, 175—179.

Gaddum J. H., Giarman J. H. Preliminary studies on the biosynthesis of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, 11, 88.

Geffray V., Matray E. et al. Functional test the Kultchitzky cells by induced serotonin secretion in the dumping-syndrome. *Paris*, 1968, 44—20, 1342—1355.

Гинсбург Б. Л. Нервно-мышечная передача. В сб.: Физиология и фармакология синаптической передачи. Л., „Наука“, 1973.

Gray S. J., Tew J. T., Jensen H. Protective effect of septonin and of para-aminopropiophenone against lethal doses of X-radiation. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1952, 80, 604—607.

Gray S. J., Benson J. A., Peifenstein R. W. et al. Chronic stress and peptic ulcer. I. Effect of corticotropin (ACTH) and cortisone on gastric secretion. *JAMA*, 1957, 147, 1529—1537.

Greff K., Holtz P. Über die Natur des Übertragerstoffes vagalmotorischer Magenerregungen. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1956, 227, 6, 559.

Gregoire  
nisolone in allergi  
soc. J., 1957, 77,  
Grossman  
Groza P.  
Grubb Ma  
testinal stimulato  
amines prostaglan  
1974, 189, 2, 476  
Hardisty  
normal human pl  
Haverba  
in the rat follow  
roxytryptophan.  
Haverba  
gastrointestinal  
Le Heaux  
Pfl. Arch. Physi  
Hedinger  
unter Behandlun  
1957, 87, 1175—  
Heinkel  
über die fundu  
nischer und bi  
Med., 1956, 202  
Hendrix  
5-hydroxytrypta  
Med., 1957, 23  
Hestrin  
tylcholinesteras  
Hetenyi  
lin, 1958.  
Hornyk  
System und se  
schen Zustand  
Howe C  
acid in the po  
113, 92—96.  
Hubba  
biophys. a.  
vol. 21.  
Hutet  
intestinaux e  
1960, 154, 3,  
Kaleli  
Arch. int. ph  
Kasa  
ripheral nerv  
Nature, 1968  
Katz  
Sherrington  
Katz



Gregoire C., Rose R. Clinical use of prednisone and prednisolone in allergic states and collagen diseases. *Canad. Med. Assoc. J.*, 1957, 77, 833—839.

Grossman. См. — Саакян А. Т., Шварц В. Я., 1976.

Groza P. *Secretia si motilitatea stomacului*. Bucuresti, 1964.

Grubb Margaret N., Burks Th. F. Modification of intestinal stimulatory effects of 5-hydroxytryptamine by adrenergic amines prostaglandin E and theophylline. *J. Pharmacol. a. exp. Ther.*, 1974, 189, 2, 476—483.

Hardisty R. M., Stacey R. S. 5-hydroxytryptamine in normal human platelets. *J. Physiol.*, 1955, 130, 711,—720.

Haverback B. J., Bogdanski D. Gastric mucosal erosion in the rat following administration of the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1957, 95, 342—393.

Haverback B. J., Davidson J. D. Serotonin and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1958, 35, 570—578.

Le Heaux I. W. Cholin als Hormon der Darmbewegung. *Pfl. Arch. Physiol.*, 1919, 173.

Hedinger C., Veraguth J. Magengeschüre bei Ratten unter Behandlung mit 5-Hydroxytryptamin. *Schweiz. med. Wschr.*, 1957, 87, 1175—1176.

Heinkel K., Elster K., Henning N. Untersuchungen über die fundusschleimhaut beim ulkus ventriculi (Ergebnis klinischer und biotischer Untersuchungen für Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1956, 202, 675—691.

Hendrix T. R., Atkinson M. et al. The effect of 5-hydroxytryptamine on intestinal motor function in min. *Amer. J. Med.*, 1957, 23, 886—892.

Hestrin S. Acetylation reactions mediated by purified acetylcholinesterase. *J. Biol. Chem.*, 1949, 180, 879—881.

Hetenyi G. Aktuelle fragen der Geschwür-Krankheit. Berlin, 1958.

Hornykiewytsch Th. Das Acetylcholin-Cholinesterase-System und seine Beziehungen zu den physiologischen und pathologischen Zuständen des Magens. *Radiol. clin.*, 1949, 18, 2, 87—108.

Howe C. T. et al. The excretion of 5-hydroxyindolacetic acid in the postgastrectomy syndrome. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1964, 113, 92—96.

Hubbard J. I. Mechanism of transmitter release. *Progr. in biophys. a. molecular biol.* Oxford-N. Y., Pergamon Press, 1970, vol. 21.

Hutet G., Faucon G. Frequence des mouvements gastro-intestinaux et systeme nerveux vegetatif. *Compt. rend Soc. biol.*, 1960, 154, 3, 620.

Kaleli H., Winterstein H. Acetylcholine im Magensalt. *Arch. int. pharm. therap.*, 1946, 1—2, 60—64.

Kasa P. Acetylcholinesterase transport in the central and peripheral nervous tissue: The role of tubules in the enzyme transport. *Nature*, 1968, 218, 1265.

Katz B. The release of neural transmitter substances. *The Sherrington lectures*. Liverpool, 1969, vol. 10.

Катц Б. Нерв, мышца, синапс. М., „Мир“, 1968.



Katz B., Miledi R. The effect of calcium on acetylcholine release from motor nerve terminals. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1965, 161, 483.

Katz B., Miledi R. The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1967, 167, 23.

Katz B., Thesleff S. On the factors which determine the amplitude of the „miniature end-plate potential“. *J. Physiol.*, 1957, 137, 267.

Laborit H., Bathias J., Etude de la courbe d'activite cholinesterasique serique au cours de la maladie postoperative. *Sem. hop.*, 1948, 25, 13, 548—551.

Lambert R., Descos L. et al. Ulceres medicamenteux chez le rat la serotonine. *Gastroenterologia*, 1965, 6, 103, 365—381.

Leaming D., Cauna N. A qualitative and quantitative investigations of the mysenteric plexus of the small intestine of the cat. *J. Anat.*, 1961, 95, 2, 160.

Levy G., Michel-Ber E. Mise on evidence des effects excite ganglionnaires exercees par l'acetylcholine, la choline quelques esters de la choline et l'acetyl-B-methylcholine sur l'intestin isole des rongeurs. Etude de Leur mecanisme. *J. Physiol.*, 1955, 47, 3, 575.

Longenecker M. E. J. et al. Effect of black widow spider venom on the frog neuromuscular junction. *Nature*, 1970, 225, 701.

Magnus R. Cholin as intestinal hormone. *Stanford Univ. Publ. Univ.*, Series M. Sec., 1930, 2, 73.

Mendel B., Rudney H. Studies on cholinesterase. I. Cholinesterase and pseudocholinesterase. *Biochem. J.*, 1943, 37, 1, 59—63.

Mendel B., Haukins R., Nishikawa M. Cholinesterase levels in plasma and tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 140, 797—803.

Menguy R., Thompson A. E. Regulation of secretion of mucus from the gastric antrum. *Amer. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 140, 797.

Minz B. The role of humoral agents in nervous activity. *Springfield, USA*, 1955.

Minz B. La transmission chimique de l'influx nerveux. *Paris*, 1947.

Minz B. Cocarboxylase and the synthesis of acetylcholine. *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.*, 1946, 63, 2, 280—281.

Monga G., Bonfanti S., Bussolati G. Cholinesterase rich cells in the rat fundic mucona. A Light and electron microscopical investigation. *Histochem. J.*, 1974, 6, 5, 559—565.

Murray J. G., Willie J. H. Distribution of histamine, 5-hydroxytryptamine and other pharmacologically active substances in the human stomach. *Gut*, 1964, 5, 6, 530—536.

Nachmansohn D. Role of acetylcholine in axonal conduction and neuromuscular transmission. *Amer. J. Physiol. Med.*, 1959, 38, 190.

Nachmansohn D. Choline Acetylase. *Handbuch d. exper. Pharmakologie*, 1963.

Nachmansohn D., Lederer E. Sur la biochimie de la cholinesterase. I. Preparation de l'enzyme role des groupements SH. *Bull. Soc. Chemie., Biologique*, 1939, 21, 797.

Nachmansohn D. The effect of calcium on acetylcholine release from motor nerve terminals. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1965, 161, 483.  
Nachmansohn D. The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1967, 167, 23.  
Nachmansohn D., Thesleff S. On the factors which determine the amplitude of the „miniature end-plate potential“. *J. Physiol.*, 1957, 137, 267.  
Laborit H., Bathias J., Etude de la courbe d'activite cholinesterasique serique au cours de la maladie postoperative. *Sem. hop.*, 1948, 25, 13, 548—551.  
Lambert R., Descos L. et al. Ulceres medicamenteux chez le rat la serotonine. *Gastroenterologia*, 1965, 6, 103, 365—381.  
Leaming D., Cauna N. A qualitative and quantitative investigations of the mysenteric plexus of the small intestine of the cat. *J. Anat.*, 1961, 95, 2, 160.  
Levy G., Michel-Ber E. Mise on evidence des effects excite ganglionnaires exercees par l'acetylcholine, la choline quelques esters de la choline et l'acetyl-B-methylcholine sur l'intestin isole des rongeurs. Etude de Leur mecanisme. *J. Physiol.*, 1955, 47, 3, 575.  
Longenecker M. E. J. et al. Effect of black widow spider venom on the frog neuromuscular junction. *Nature*, 1970, 225, 701.  
Magnus R. Cholin as intestinal hormone. *Stanford Univ. Publ. Univ.*, Series M. Sec., 1930, 2, 73.  
Mendel B., Rudney H. Studies on cholinesterase. I. Cholinesterase and pseudocholinesterase. *Biochem. J.*, 1943, 37, 1, 59—63.  
Mendel B., Haukins R., Nishikawa M. Cholinesterase levels in plasma and tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 140, 797—803.  
Menguy R., Thompson A. E. Regulation of secretion of mucus from the gastric antrum. *Amer. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 140, 797.  
Minz B. The role of humoral agents in nervous activity. *Springfield, USA*, 1955.  
Minz B. La transmission chimique de l'influx nerveux. *Paris*, 1947.  
Minz B. Cocarboxylase and the synthesis of acetylcholine. *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.*, 1946, 63, 2, 280—281.  
Monga G., Bonfanti S., Bussolati G. Cholinesterase rich cells in the rat fundic mucona. A Light and electron microscopical investigation. *Histochem. J.*, 1974, 6, 5, 559—565.  
Murray J. G., Willie J. H. Distribution of histamine, 5-hydroxytryptamine and other pharmacologically active substances in the human stomach. *Gut*, 1964, 5, 6, 530—536.  
Nachmansohn D. Role of acetylcholine in axonal conduction and neuromuscular transmission. *Amer. J. Physiol. Med.*, 1959, 38, 190.  
Nachmansohn D. Choline Acetylase. *Handbuch d. exper. Pharmakologie*, 1963.  
Nachmansohn D., Lederer E. Sur la biochimie de la cholinesterase. I. Preparation de l'enzyme role des groupements SH. *Bull. Soc. Chemie., Biologique*, 1939, 21, 797.



Nachmansohn D., Hestrin S., Voripaieff A. Enzymatic synthesis of a compound with acetylcholine-like biological activity. *J. Biolog. Chem.*, 1949, 180, 2.

Page E. W., Glendening M. B. *Obstet. a. Gynecol.*, 1955, 5, 781.

Паппас Дж., Ваксман С. Ультраструктура синапсов. В сб.: Физиология и фармакология синаптической передачи. Л., "Наука", 1973, 7.

Папазова М. Электрофизиологическое изучение моторной деятельности желудка. София, 1970.

Peskin G. W., Miller L. D. The use of serotonin antagonists in postgastrectomy syndromes. *Am. J. Surg.*, 1965, 109, 1, 7-13.

Prosser C. L. Diversity of electrical activity in gastrointestinal muscles. *Proc. 4-th intern. Sympos. on Gastrointestinal Motility*, Vancouver, 1973, 1.

Raab W., Kaiser E., Balace K. W. Pepsinigenausscheidung im Rattenharm nach anaphylaktoidem und anaphylaktischen Schock. *Klin. Wschr.*, 1966, 44, 14, 850.

Resnick R. H., Gray S. J. Serotonin release by hydrochloric acid. *Gastroenterology*, 1962, 42, 48.

Richter D., Groft K. G. Blood esterases. *Biochem. J.*, 1942, 36, 746-757.

Ritchie A. K., Goldberg A. M. Vesicular and synaptoplasmic synthesis of acetylcholine. *Science*, 1970, 169, 3944, 489.

Э. де Робертис, Новинский В., Саэс Ф. Биология клетки. М., "Мир", 1967.

Rosenberg P., Coon J. M. Nikethamide, nicotinamide and some related compounds in anticholinesterase poisoning. *J. Pharmac. exp. Therap.*, 1960, 128, 289-298.

Sadhu D. The influence of thiamine on the action of acetylcholine on muscle. *Amer. J. Physiol.*, 1946, 147, 1, 233.

Sandweiss D. J., Friedman M. H. F., Sugarman M. H., Podolsky H. M. Nocturnal gastric secretion. II. Studies on normal subjects and patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 1946, 7, 1, 38-54.

Schmid E., Kinzelmeier H. Über die Wirkung von Serotonin 5-Hydroxytryptamin auf die Azidität des Magens und die Motilität in Verdauungstrakt. *Gastroenterologia*, 1959, 91, 4, 254-265.

Selye H., Bois P. Anaphylactoide Entzündung und Magen-geschüre bei mit Serotonin behandelten Ratten. *Allergia u. Astma*, 1957, 1, 11-15.

Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.

Silver D., Rignault D., Gregor F. H. The role of the nervous system in the pathogenesis of the dumping syndrome. *J. Surg.*, 1967, 62, 148, 152.

Штраубе Ф. Б. Биохимия. М., 1963.

Tidball M. E. Relationship between acetylcholine and tonus in isolated rabbit intestine. *Amer. J. Physiol.*, 1959, 197, 3, 561.

Triggle D. S. Chemical aspects of the autonomic nervous system. London, Acad. Press, 1965, 320.

Ульямс Р. Биохимическая индивидуальность. М., 1960.

Udenfriend S., Titus E., Weissbach H. J. Bio-



genesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds. J. Biol. Chem, 1956, 219, 1, 335—345.

Undenfriend S. Vitamins and Hormones. 1959, 17, 133.

Undenfriend S., Shore P., Bogdanski D. et al. Biochemical, physiological and pharmacological aspects of serotonin. Recent progr. Hormone Res., 1957, 13, 1, N. Y. Acad. Press.

Uchizono K. Morphological correlation of inhibitory mechanisms of the cat. XXV Intern. Congr. Physiol. Sci., 1971, Munich, 8, 184.

Uchizono K. Synaptic organisation of the Purkinje cells in the cerebellum of the cat. Exp. Brain Res., 1967, 4, 97.

Vincent D., Segonzak G. Influence de l'électrophorese sur l'inhibition de la cholinesterase serique par l-exrine. Compt. rend. Soc. Biol., 1957, 151, 4, 787—790.

Vogt M. Uber die stoffliche Gerundlage der Darmbewegungen und des Vagusreizes am Darm. Arch. exp. path. Pharm., 1949, 1, 1—2, 206.

Vority M. A., Melnikoff S. M., Frankland M., Greipel M. Serotonin content and arsentaffin and paneth cell chandes in ulcerative colitis. Gastroenterology, 1962, 43, 24—31.

Welsh J. H. Concerning the mode of action of acetylcholine. Bull. John Hopkin's Hosp., 1948, 83, 6, 568—586.

Woolley D. W., Campbell N. K. Exploration of the central nervous system serotonin in human. Ann N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 109.

Wyss F., Muralet A. Ueber die Freisetzung von Aneurin im Froschherzen bei Reizung des Vagosympathikus. Helv. physiol. pharm. Acta, 1944, 2, 3, 61—63.

Уиттэкер В. П. Выделение нервных окончаний и синаптических пузырьков из центральной нервной системы при помощи техники субклеточного фракционирования. В сб.: Биохимия и функция нервной системы. Л., „Наука“, 1967, 207.

Ziemiński S. Działanie serotoniny, 5-hydroxytamyny na posistaminawe wydzielanie soku zo langowego. Acta phys. polonica, 1959, 10, 1, 59—65.

ОГЛАВ

Введен

Глава 1

Глава 2

Глава 3

Глава 4

Глава 5

Глава 6.

Глава 7

Глава 8.

Глава 9.

Глава 10

Глава 11

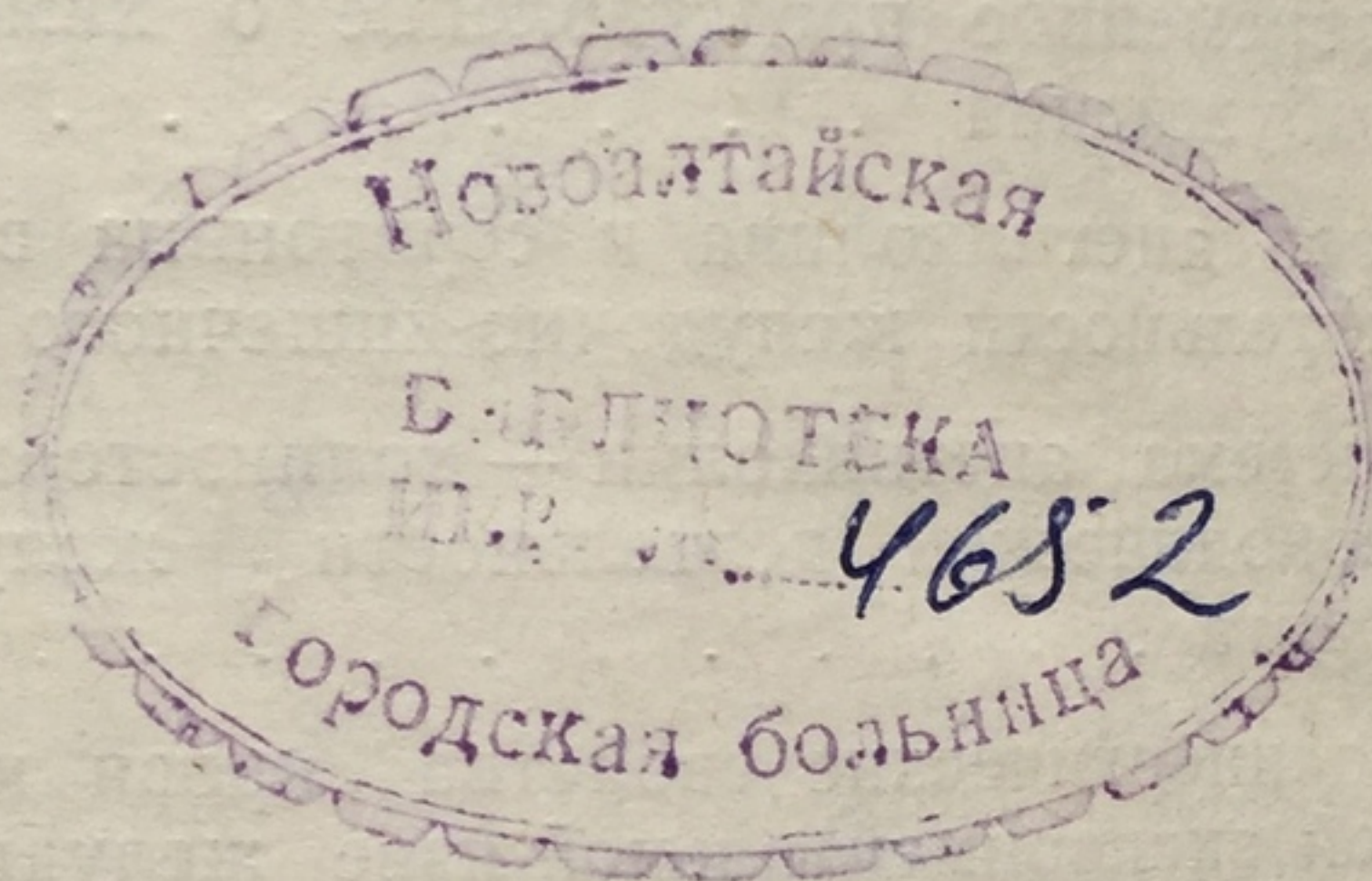
Литерату



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
Глава 1. Современное представление о химической передаче возбуждения . . . . .	6
Глава 2. Роль ацетилхолина и серотонина в функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта . . . . .	13
Глава 3. Система ацетилхолин — холинэстераза и ее роль в периодической деятельности желудочно-кишечного тракта . . . . .	25
Глава 4. Холинергические свойства крови и слюны при острой экспериментальной язве желудка . . . . .	33
Глава 5. Взаимоотношения между ацетилхолином и его ферментной системой при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки . . . . .	36
Глава 6. Активность холинергической системы при гастритах и раке желудка . . . . .	69
Глава 7. Корректирующее действие медикаментозной терапии на холинергическую реакцию крови . . . . .	72
Глава 8. Серотониновый обмен при патологии желудка . . . . .	88
Глава 9. Состояние серотонинового обмена у больных с пострезекционным синдромом . . . . .	104
Глава 10. Сравнительные данные об активности холинергической системы и серотонина в различных средах организма . . . . .	107
Глава 11. Нейрогуморальная регуляция при патологии кишечника . . . . .	115
Литература . . . . .	129





**Ида Львовна Билич,  
Ханиф Сабирович Хамитов**

**АЦЕТИЛХОЛИН И СЕРОТОНИН В НОРМЕ  
И ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО  
ТРАКТА**

Редактор *Н. П. Мазина*

Рецензенты профессора *С. И. Щербатенко*  
и *З. В. Уразаева*

Художественный редактор *Э. Е. Сподикова*

Технический редактор *А. С. Трофимова*

Корректор *С. С. Гайфуллина*

**ИБ № 663**

Сдано в набор 28/VI-1978 г. Подписано в печать  
23/I-1978 г. ПФ 04167. Бумага типографская № 1,  
84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Учетно-изд. л. 7,75. Условно печ. л. 7,56.  
Заказ В-566. Тираж 2000. Цена 1 руб.

Татарское книжное издательство,  
Казань, ул. Баумана, 19.

Полиграфический комбинат им. К. Якуба Управ-  
ления по делам издательств, полиграфии и книж-  
ной торговли Совета Министров ТАССР.  
Казань, ул. Баумана, 19.



печатъ  
№ 1.  
7,56.

прав-  
книж-



1 py6.

2